DOTT. GUIDO SOTTI

PISA: 1924
CASA TIPOGRAFICO-EDITRICE G. MICHELOZZI
Lung'Arno Galileo Galilei, 19

Il dott. Guido Sotti, nato a Padova il 31 dicembre 1876 conseguita la laurea in Medicina e Chirurgia in quella R. Università il giorno 11 luglio 1900, fu accolto nel novembre dello stesso anno nell'Istituto di Patologia Generale di Torino diretto dal prof. Giulio Bizzozero e nei due anni successivi nell'Istituto di Anatomia patologica di Torino diretto dal professor Pio Foà, frequentando nel tempo stesso la Clinica Medica diretta dal prof. Bozzolo al fine di completare la propria preparazione scientifica quanto meglio fosse possibile.

Nominato Aiuto alla Cattedra di Anatomia patologica nella R. Università di Parma il 1. novembre 1903 e confermato successivamente in quell'ufficio, nel 1905 nel periodo in cui il professore Cesaris Demel fu chiamato alla Cattedra Pisa, ebbe l'opportunità di cooperare all'insegnamento di Istituzioni di Anatomia patologica e di Tecnica delle Autopsie, insegnamento affidato per incarico al prof. Rattone. In questo periodo condusse a compimento i lavori sulle formazioni pseudovalvotari dell'endocardio e sull'infarto emorragico del fegato e continuò lo studio sperimentale, iniziato in collaborazione col prof. Cesaris Demel sulle infezioni a tipo emorragico.

Confermato successivamente nell'Ufficio di Assistente e di Aiuto alla Cattedra di Anatomia patologica di Pisa, conseguì il 30 giugno 1909 per titoli *la Libera Docenza in Anatomia patologica presso codesta Università, e da allora, fatta eccezione del periodo in cui dovette assentarsi per il servizio militare, tenne sempre il Corso Libero di Istologia patologica e di Dia-*

gnostica anatomo patologica, cercando sempre che questi corsi fossero integrativi di quello di Istituzioni di Anatomia patologica impartito dal prof. Cesaris Demel.

Nell'ufficio di Aiuto, che anche attualmente accupa, ebbe sempre e sopra ogni altra cosa cura di concorrere al completamento della preparazione scientifica dei giovani studenti e di seguire col maggiore interessamento i lavori e gli esperimenti dei numerosi medici ed allievi che hanno sempre frequentato l'Istituto: fanno fede di questo interessamento le numerose pubblicazioni degli Allievi dellIstituto di Anatomia palologica di Pisa in tutto questo periodo.

Chiamato alle armi il 17 Maggio 1915 rimase in zona di operazione da allora fino al 26 marzo 1919 ininterrottamente, rinunciando all' esonero per l' insegnamento, per i corsi accelerati dell' Università di Padova, per assumere la Direzione del Laboratorio Riberi in Torino, dove era stato chiamato nel 1918, volendo rimanere in Zona di Guerra.

Al principio di questa organizzò e diresse uno dei primi Laboratori batteriologici per il servizio profilattico dell' Esercito.

Preposto successivamente alla Direzione dei servizi sanitari del campo trincerato di Treviso (Zona Treviso-Sile) li riorganizzò completamente dopo Caporetto, tanto quelli di collegaménto col R. Esercito come quelli per la popolazione civile; dell' opera svolta in questo periodo fanno fede l' encomio del Comando della III Armata (24 febbraio 1918) quello del Ministero dell' interno (19 Marzo 1924) e la cittadinanza onoraria di Treviso conferitagli il 14 Novembre 1918.

Ritornato a Pisa nel Maggio 1919 riprese i lavori interrotti cercando di portarli a termine appena possibile ed il libero insegnamento.

Nel 1923 fu proposto con voto unanime dalla facoltà Medica di Pisa per l'incarico di Tecnica delle autopsie e di Diagnostica anatomo patologica.

L'attività scientifica, rivolta a ricerche sperimentali ed allo studio di casi interessanti dal punto di vista clinico ed anatomo patologico occorsi alla sua osservazione al tavolo anatomico, è documentato dalle pubblicazioni allegate e dal riassunto dei lavori.

Cancro primitivo del fegato e cirrosi adenomatosa.

(R. Accademia di Medicina di Torino anno LXV fasc. 10-11 1902)

Nota riassuntiva dello studio di due casi uno di cancro cirrosi del fegato, l' altro di cirrosi adenomatosa. Questo studio offre occasione di discutere quali sieno i rapporti della cirrosi col cancro, e di entrare nella controversa questione se la cirrosi preceda, accompagni o segua lo sviluppo del neoplasma.

Dalle indagini istologiche eseguite e dallo studio comparativo e critico dei casi fino ad ora descritti (sui quali particolarmente l'A. non si diffonde trattandosi di una comunicazione all' Accademia) l'A. conclude che la cirrosi può precedere lo sviluppo del cancro ma che non è da assegnarsi alla cirrosi un valore assoluto nel determinismo del cancro, perchè se questo fosse, se si potesse veramente ritenere nel senso di Ribbert che il connettivo proliferante induca un particolare metabolismo da parte delle cellule epatiche da trasformarle o direttamente o indirettamente in neoplastiche, non si potrebbe veramente comprendere come in confronto di tante cirrosi si abbiano, relativamente, così poche osservazioni di cancro. L' ipertrofia, l' atrofia la degenerazione delle cellule epatiche non spiegano sufficientemente l' insorgenza della neoplasia ed in quei casi in cui si credette di dimostrare l' emergenza del neoplasma da dette cellule, si deve piuttosto ammettere una invasione secondaria.

Secondo questo concetto per quei casi in cui è dimostrabile che abbia preceduto la cirrosi lo sviluppo del blastoma,

la cirrosi rappresenta un elemento casuale, non un fattore causale.

È piuttosto da ammettersi che i due processi si svolgano contemporaneamente ed indipendentemente o per la stessa causa o per altri elementi che ignoriamo, e che mentre da un lato prolifera il connettivo a tipo cirrotico dall' altro le cellule epatiche possano orientarsi in modo da assumere l' aspetto ed i caratteri del tessuto epatico embrionale. Questa conclusione è confortata dalla osservazione che in alcuni nodi neoplastici lo sviluppo del connettivo ha gli stessi caratteri del connettivo cirrotico del fegato nelle parti vicine e non invase dal tumore, e dal fatto che talora in un fegato, in cui si è svolto un grave processo di cirrosi, si vedono nodi neoplastici in mezzo a tessuto epatico senza traccia di reazione connettiva, ovvero incapsulati da connettivo giovane.

Secondo questo concetto i due processi possono essere simultanei ma devono necessariamente essere indipendenti altrimenti non sarebbe spiegabile l' esistenza di nodi neoplastici senza una corrispondente infiltrazione connettivale, nè la mancanza di cirrosi nei cancri metastatici del fegato e comunque dovrebbe osservarsi uno stretto parallelismo tra lo svolgersi del tumore e quello del connettivo.

Secondo l'A. non è strettamente applicabile il criterio embriogenetico per ispiegare la contemporaneità dei due processi (per il quale analogamente al fatto che nella embriogenesi degli organi epiteliali lo sviluppo epiteliale procede all' unisono con la formazione del mesoderma corrispondente, così stabilendosi una neoformazione epiteliale patologica si avrebbe una concomitante neoformazione connettivale). Questo criterio si applica esattamente per il connettivo di sostegno proprio del tumore che si sviluppa insieme all' epitelio atipico che costituisce il neoplasma, ma non per quello che si produce a distanza dal blastoma con caratteristica disposizione anulare o infiltrativa quale si osserva negli ordinari fegati cirrotici.

Ond' è da concludersi che lo sviluppo della cirrosi ripeta una diversa origine, forse quella stessa causa che determina lo sviluppo del neoplasma stimola il connettivo a proliferare o determina le alterazioni cellulari cui segue la neoformazione connettivale.

2

Sulla presenza di cellule gigantesche nelle ghiandole emolinfatiche.

(In collaborazione col dott. Vanzetti R. Accademia di Medicina di Torino Anno LXVI n. 7-8 1903).

È questa una nota preventiva intesa ad illustrare un particolare reperto osservato nelle ghiandole emolinfatiche del vitello, accennato fuggevolmente da Drummond e da Warthin, non però ancora definito nella sua individualità anatomica e funzionale. Le conclusioni, che dovevano essere più ampiamente illustrate nel lavoro in extenso, dedotte dallo studio seriale di cinquanta emolinfi di bos taurus di varia età possono essere così riassunte:

nel vitello esistono degli elementi costanti e persistenti durante tutta la vita dell'animale, vari di numero, più numerosi nella giovane età per diminuire nell'età adulta, che per i caratteri morfologici e tintoriali sono da identificarsi con i megacariociti del midollo osseo; che non sono elementi migrati da altri organi ma si formano sempre nell'emolinfo forse da elementi grandi mononucleati, ricchi di protoplasma ed a nucleo vescicolare; che le forme più giovani di solito si trovano in prossimità dei follicoli, da dove poi passano nei seni accollandosi di preferenza alla parete di questi; che si osservano spesso isolati, ma talora ad accumuli di sette od otto con distribuzione caratteristica; che nell'emolinfo compiono e mantengono la funzione fagocitaria come nel midollo delle ossa.

L'interesse del reperto è dato non solo dal fatto di aver potuto identificare la individualità anatomica e funzionale di tali elementi, ma, avendone determinato la costanza e la persistenza nelle ghiandole emolinfatiche, di aver portato un nuovo contributo alla conoscenza di queste ghiandole.

3

Gliosarcoma e tubercolosi del cervelletto.

(R. Accademia di Medicina di Torino. Anno LXVII fasc. 7-8 1904).

Brevissima nota riassuntiva di un caso osservato al tavolo anatomico. Premessa la constatazione di quanto sia rara l'as-

sociazione in uno stesso organo di un processo tubercolare e di uno neoplastico, e come anche più raramente sia dato di poter dimostrare una localizzazione tubercolare in seno ad un neoplasma, oppure di poter vedere una neoplasia originarsi o trasportarsi in mezzo ad un tessuto affetto da tubercolosi, accennato che dall'esame della letteratura sull'argomento risulta come la coesistenza dei due processi è anche più rara nei tumori di origine connettivale in confronto a quelli di origine epiteliale, descritti i caratteri del neoplasma e quelli della neoformazione tubercolare, l'A. conclude che in un gliosarcoma del cervello si ebbe una localizzazione tubercolare sotto forma di tubercolo miliare e di encefalite emorragica da tubercolosi delle ghiandole peribronchiali.

Della miocardite tubercolare a tipo emorragico.

(R. Accademia di Medicina di Torino. Anno LXVII fasc. 2-3 1904).

È una breve nota preventiva intesa ad illustrare due casi di localizzazione tubercolare sul muscolo cardiaco, localizzazione come è noto notevolmente rara, particolarmente interessante perchè presentatasi sotto una forma non ancora descritta.

Le conclusioni relative sono discusse più dettagliatamente nel lavoro in extenso, cui si riferisce il riassunto che segue.

4

Della miocardite tubercolare a tipo emorragico.

(Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XXVIII, 1904).

Nella precedente nota preventiva l'A. ha richiamato l'attenzione sulla rarità della localizzazione tubercolare del miocardio e sulla singolarità del reperto di una forma emorragica della tubercolosi del cuore.

Dalla osservazione e dallo studio di due casi in cui la tubercolosi del cuore si presentò in forma emorragica, dall'esame comparativo di altri casi di questa rara localizzazione morbosa, l'A. è indotto a fissare i caratteri di una forma anatomica nuova o per lo meno non ancora descritta ed identificata.

Dallo studio critico dei casi fino ad ora studiati risulta che al tavolo anatomico la tubercolosi del miocardio può presentarsi sotto quattro differenti aspetti, a cui corrispondono quattro denominazioni diverse: tubercolo miliare, ammasso caseoso, infiltrazione tubercolare, miocardite parenchimatosa tubercolare.

Se però si consideri che non è escluso che nella forma infiltrata di tubercolosi si osservi anche la produzione di ammassi caseosi e che nelle osservazioni di miocardite tubercolare paranchimatosa egualmente non è da escludersi la presenza di ammassi caseosi e la infiltrazione tubercolare, apparisce che la classificazione proposta è piuttosto scolastica di quello che in realtà non corrisponda al fatto anatomico.

Onde appare giustificata una diversa classificazione la quale, pur tenendo conto delle diverse varietà o tipi anatomici, sta invece ad identificare la diversa forma di evoluzione. Secondo questa classificazione si dovrebbero distinguere due forme principali, cronica ed acuta del miocardio: alla prima apparterrebbero i casi di tubercolosi nodulare con formazione di tubercoli di grandezza varia non miliari, in differenti stadi di sviluppo e di degenerazione e quelli di tubercolosi infiltrata per propagazione del processo per contiguità da tubercolosi del pericardio o dell'endocardio, alla seconda invece i casi di tubercolosi miliare del miocardio e la varietà o tipo emorragico della tubercolosi.

Si arriva pertanto alla conclusione che tra le varietà della localizzazione tubercolare nel miocardio deve considerarsi la emorragica, la quale si può presentare a focolaio isolato oppure disseminato, associata a pleurite e pericardite tubercolare senza che queste abbiano carattere emorragico.

Nei focolai di miocardite emorragica si possono rinvenire microscopicamente veri e propri tubercoli non rilevabili macroscopicamente e per questo in definitiva questa forma dovrebbe riguardarsi come una varietà di tubercolosi submiliare. Ed a questa forma devono ascriversi anche quei casi, come il secondo descritto, in cui istologicamente mancano le note caratteristiche del processo infiammatorio tubercolare, mancano i fatti degenerativi e regressivi della fibra cardiaca, e l'unico reperto, all'infuori della infiltrazione emorragica diffusa, è costituito dai rarissimi focolai di infiltrazione parvicellulare e dalla presenza di bacilli di Koch.

Sulle formazioni pseudovalvolari dell' endocardio parietale ventricolare.

(Rivista Veneta di Scienze Mediche, Fasc. X, 1906).

Scopo del presente lavoro fu quello di individualizzare, meglio definire e di interpretare su nuovi dati, obbiettivamente raccolti ed ampiamente discussi, una forma anatomica particolare dell' endocardio parietale ventricolare, se non del tutto ignorata certo pochissimo nota e sicuramente diversamente interpretata.

A questo fine l'A. ha cercato di fissare i caratteri anatomici, la sede, la direzione, la distribuzione delle formazioni pseudovalvolari confortando l' indagine macroscopica con l' esame istologico e non trascurando alcuno di quelli elementi che l' esame accurato del cuore poteva fornire per spiegarne la patogenesi.

Cosa sono, quando e perchè si formano, quali fattori concorrono a metterle in evidenza? Questi i quesiti ai quali l'A. risponde: L' averle ritrovate in cuori che presentavano delle alterazioni indubbiamente di origine congenita fa ritenere, esclusa ogni altra possibilità, che sieno esse pure da riferirsi ad un disordine di prima formazione delle pareti del cuore.

Per quanto il nome di formazioni pseudovalvolari possa apparire non esatto è da adottarsi egualmente per differenziarle dalle valvole sopranumerarie che hanno diversa sede e ben differente origine. Sono con ogni probabilità dovute a trasformazione fibrosa di piani muscolari a direzione anomala ciò che è confermato oltre che dal reperto istologico, dalla presenza di muscoli aberranti che attesta una primigenia deviazione dal tipo normale del sistema muscolare del cuore, di valvole fenestrate ecc.

Non devono confondersi con le formazioni pseudovalvolari di origine infiammatoria per caratteri che si desumono facilmente con l' esame istologico.

A metterle in evidenza contribuisce certamente il fatto che siasi istituito un processo infiammatorio cronico, sclerosante delle semilunari aortiche con esito in insufficienza e stenosi, per le condizioni meccaniche di circolo alterato e di pressione

della massa sanguigna in rapporto col vizio cardiaco. Data la la loro forma, disposizione e struttura è possibile che su dette formazioni pseudovalvolari congenite si sovrappongano dei processi infiammatori.

Dell'infarto emorragico del fegato.

6

(Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XXX, 1906).

Dallo studio completo di un caso di infarto emorragico dei fegato, lesione come è noto rarissima per le particolari condizioni in cui il circolo epatico si compie (date le quali anzi da alcuni Autori fu per lungo tempo negata la possibilità che nel fegato si potesse avere la formazione dell' infarto emorragico), dallo studio comparativo e critico di altri casi sicuramente accertati e dalle risultanze sperimentali intese a portar luce sul dibattuto argomento, l'A. arriva alla conclusione che trattisi veramente in questo caso di infarto emorragico del fegato, per la cui produzioue sono concorsi tutti i fattori necessari e permittenti perché si verifichi nel fegato una lesione tanto rara, l' occlusione cioè della porta e dell' arteria epatica.

L' occlusione della porta non può ritenersi totale e deve considerarsi avvenuta in un periodo precedente alla occlusione dell' arteria epatica, come è provato dalla canalizzazione di alcuni trombi.

La trombosi dell' arteria epatica deve considerarsi recentissima e riconoscere il suo momento patogenetico, con grande probabilità, nelle gravi condizioni cardiache e polmonari della paziente e fu resa più facile da una endoarterite obliterante per sclerosi ialina diffusa ai rami intraepatici dell' arteria epatica.

La particolare distribuzione del circolo epatico e la possibilità di compensi circolatori extraepatici spiegano sufficentemente come l' infarto emorragico nel fegato possa in particolari condizioni assumere un aspetto macro e microscopico diverso da quello degli infarti emorragici negli altri organi.

7

Sieri citolitici ed infezioni emorragiche.

(In collaborazione col prof. A. Cesaris Demel. Atti della Società Italiana di Patologia. IV Riunione in Pavia, 1906).

In questa comunicazione sono brevemente riassunti alcuni dei principali risultati ottenuti in una serie di numerose esperienze iniziate in collaborazione nell'Istituto di Anatomia Patologica di Parma e continuate separatamente a Pisa (Cesaris Demel) ed a Parma (Sotti) durante l'anno scolastico 1905.

Scopo del lavoro fu quello non solo di controllare la così detta specificità dei sieri citotossici, già infirmata e contraddetta da numerose e autorevoli ricerche sperimentali, ma di indagare con un accurato esame istologico dei vari organi se e quali modificazioni strutturali fossero reperibili associando all'azione dei sieri quella di alcuni microrganismi di cui in precedenza si era saggiato e determinato il grado di virulenza.

I risultati essendo riportati nel lavoro definitivo comparso l'anno dopo nell'Archivio per le Scienze Mediche, per evitare ripetizioni inutili, saranno riferiti appresso.

Sieri citolitici ed infezioni emorragice.

(In collaborazione col prof. A. Cesaris Demel. Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XXXI n. 7, 1907).

Gli scopi, le finalità di questo lavoro che compendia i risultati di numerosissime ricerche compiute durante un lungo periodo dagli A. in collaborazione e separatamente furono già in precedenza indicati.

Ricerche lunghe e pazienti per determinare preventivamente il grado di virulenza dei germi da adoperarsi (volendo sperimentare sempre con germi di virulenza nota e possibilmente attenuata) per definire e saggiare opportunamente il grado di tossicità dei sieri emolitici e citolitici da usarsi, al fine di essere sempre nelle migliori e più esatte condizioni di esperimento e di valutarne con sicurezza i risultati.

Ricerche laboriose e molteplici per i numerossimi esami isto-

logici, eseguiti con i più vari metodi, sui più diversi organi in numerosissimi animali (oltre un centinaio) controllando il decorso delle singole infezioni sperimentalmente ottenute con ripetuti esami a fresco e fissati di sangue, non trascurando volta a volta il conteggio dei globuli rossi e dei globuli bianchi, la determinazione del valore globulare ecc.

Di tutte queste indagini anche nel lavoro in extenso non fu possibile che dare un breve cenno, essendoci limitati, dopo un rapido accenno allo stato attuale delle conoscenze sulla specificità dei sieri citotossici, ad illustrare brevemente le considerazioni conclusive dove sono messi in luce i fatti più salienti osservati, che sono i seguenti:

1. Infettando un animale per via ematogena, se contemporaneamente si inietta o precedentemente si è iniettato una piccola dose di siero emolitico, si conferisce alla infezione un carattere spiccatamente emorragico, aggravandone il decorso. Questo reperto si ottiene anche con microrganismi patogeni attenuati i quali agendo da soli non dànno mai fatti emorragici e non si ottiene nei controlli cui siasi iniettata la sola piccola dose ricordata di siero emolitico.

2. Lo stesso fatto si ottiene associando alla infezione l'iniezione di siero mielotossico che agisce quindi come il siero emolitico. Sola differenza, che deriva dall'esame istologico, è che usando il siero mielotossico si osservano più spiccati fatti degenerativi e fagocitari degli elementi linfatici degli organi ematopoietici, riferibili piuttosto ad azione specifica del siero mielotossico che non all'azione specifica dei vari microrganismi. Malgrado queste lesioni nel midollo osseo degli animali così trattati non si osservano localizzazioni micotiche più frequenti o più estese.

3. Associando alle infezioni sperimentali l'azione di sieri citolitici, epatotossico o nefrotossico, a piccole dosi, si ottiene un aggravamento sensibile della infezione la quale assume il tipo emorragico. Questo aggravamento non si riesce mai a dimostrare in rapporto a condizioni di minor resistenza od a lesioni specifiche di organi determinate dall'azione dei sieri, ma è in rapporto alle profonde lesioni dai sieri citolitici prodotte nel sangue e negli organi ematopoietici, come le lesioni emorragiche macroscopicamente rivelabili e le lesioni istologiche del

sangue e degli organi dimostrano. Solo aumentando la dose e l'attività dei sieri citolitici si ottiene la morte, talora accompagnata anche da qualche manifestazione emorragica, indipendentemente dall'infezione e prima che questa abbia potuto evolversi, per le profonde lesioni tossiche parenchimatose dai sieri citolitici determinate,

4. Il potere emolitico dei sieri citolitici è dovuto in parte all'emolisina che si forma nell'animale eterogeneo per il sangue che gli si inietta preparandolo, in parte perchè i sieri preparati trattando gli animali con emulsioni cellulari, indipendentemente dal sangue che vi è mescolato hanno una vera e propria azione emolitica.

5. Non è dimostrabile una diversa specificità assoluta tra il siero epatotossico ed il nefrotossico anche associando la loro azione a quella di microrganismi diversi, perchè adoperati separatamente si osservano nel tempo stesso lesioni del fegato e del rene. Negli animali trattati con siero epatotossico si osserva un risveglio nella attività neoformativa del fegato, forse in relazione con un'azione stimolante specifica del siero adoperato a piccole dosi.

6. I sieri citolitici ed emolitici aggravano il decorso di una infezione per azione diretta sugli organi ematopoietici, impedendone la normale funzione e rendendone meno attivo il risveglio rigenerativo, privando quindi l'organismo di uno dei suoi principali mezzi di difesa contro i germi infettivi e contro le alterazioni della crasi sanguigna da questi provocata. Dall'insieme degli esami istologici fatti sui numerosi animali trattati con sieri emolitici e citolitici e con microrganismi patogeni si osserva che frequentemente manca la cosidetta trasformazione mieloide della milza ed è ritardata od abolita la reazione linfocitopoietica delle ghiandole linfatiche e la emocitopoietica del midollo, mentre sono esagerate le funzioni eritro e leucolitiche del midollo, della milza e delle ghiandole linfatiche, si ha, concludendo, una esagerazione dei fenomeni distruttivi a detrimento dei produttivi.

7. Nelle infezioni emorragiche sperimentalmente prodotte gli spandimenti sanguigni nella massima parte dei casi dipendevano semplicemente da diapedesin, eccezionalmente da focolai micotici perivascolari o da lesioni degenerative vere e proprie

delle pareti vascolari. Quindi nel maggior numero dei casi lo stato emorragico è da mettersi in rapporto ad una diminuita coagulabilità del sangue, come del resto è ammesso per molti casi di emofilia o di altre discrasie emorragiche.

8. Anche l'esame a fresco del sangue dimostra la profonda alterazione della crasi sanguigna determinata dalla associazione dei sieri citolitici alle infezioni. Si notano infatti non solo diminuzione di numero, alterazioni di forma e variazioni del valore globulare degli eritrociti, con scarse forme giovani a contenuto cromatico, ma si trovano anche nei leucociti, oltre alle variazioni qualitative e quantitative, delle vere e profonde alterazioni degenerative, assolutamente paragonabili alle degenerazioni albuminose e grassa dei tessuti.

9. A seguito di queste ricerche è da ritenersi possibile che il tipo emorragico assunto eccezionalmente da alcune infezioni, e che tutte possono forse assumere, in alcuni e determinati casi, più che ad una variazione nelle proprietà biologiche del loro microrganismo specifico, sia dovuto alla contemporanea formazione nell'organismo di tossici emolitici o di tossici citolitici ad azione emolitica.

Della insufficienza capsulare acuta in rapporto a malattie acute o croniche delle ghiandole surrenali.

(Policlinico, Sezione Medica, 1908.)

La rarità del caso, la gravità dell' esito, la fenomenologia clinica complessa ed oscura costituiscono il particolare interesse clinico ed anatomopatologico di questa osservazione: clinico per la eccezionale patogenesi, per la rapidità del decorso e per la gravità dei sintomi, anatomopatologico per la sede, la natura e l'estensione della lesione anatomica, e per alcuni fatti messi in luce soltanto col completo esame istologico, che permettono di darci ragione del modo in cui la malattia insorse e della maniera nella quale in seguito ebbe a svolgersi.

Oltre a questo il caso in sè presenta un particolare interesse essendo tra i primi completamente studiati in riguardo alla complessa sindrome di insufficienza surrenale acuta.

Premessi brevi cenni di storia clinica, riassunto il quadro

anatomo patologico, descritti i vari reperti istologici, l'A. viene alla conclusione che dal complesso delle fatte ricerche risulta un processo di atrofia e necrosi della ghiandola surrenale di sinistra da ematoma pericapsulare per probabile rottura di un vaso venoso del connettivo adiposo perisurrenale, consecutiva infiltrazione emorragica del parenchima ghiandolare e atrofia da compressione, atrofia e sclerosi del plesso surrenale e del ganglio semilunare sinistro, atrofia totale della ghiandola surrenale destra con sclerosi glomerulare consecutiva a perisurrenalite ed atrofia sclerotica per flebite sclerosante della vena centrale.

Trovano pertanto chiara spiegazione con questo quadro anatomo istologico la complessa ed oscura fenomenologia clinica, i vomiti incoercibili, i disturbi intestinali dei primi giorni, la miastemia grave, l'ipotensione arteriosa, la piccolezza e sfuggevolezza del polso, la prostrazione di forze ed infine la rapida morte in coma con sintomi prevalentemente pseudoperitoneali: con la sindrome corrispondente, in una parola, alla insufficienza surrenale acuta.

Ricordato come le emorragie e l' atrofia devono considerarsi alla stregua dei casi descritti fra le principali cause di insufficenza surrenale, accennato alle varie forme anatomiche di emorragia ed alle varie cause che possono condurre all' atrofia delle surrenali, accennato infine alle varie forme cliniche che possono conseguire all' emorragia a seconda che queste decorrano in maniera acuta, subacuta, o lenta, dopo un esame critico delle osservazioni note e meglio studiate, viene alla conclusione che nel caso attuale la causa rimane oscura, pure non escludendo che possa riferirsi alla prolungata insolazione durante una grave fatica. Conferma che il caso osservato porta un nuovo contributo alla conoscenza delle lesioni anatomiche che da sole o col concorso di altre precedenti o concomitanti possono condurre alla complessa e molte volte oscura sindrome dalla insufficenza surrenale acuta.

Lo studio di questo caso inoltre dimostra e conferma come possono esistere alterazioni anche gravi unilaterali delle ghiandole soprarenali e del simpatico che decorrono clinicamente senza dare alcun sintomo, probabilmente per lo stabilirsi di una funzione vicaria sufficente, e che se per una causa occa-

sionale quale si voglia venga a mancare questa funzione compensatrice, non tardano a manifestarsi gravi sintomi che conducono rapidamente e necessariamente all' esito letale.

9

Della tubercolosi primitiva della milza.

(Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XXXII n. 12, 1908).

Dallo studio comparativo di alcuni casi di tubercolosi primitiva della milza, in confronto di altri di tubercolosi secondaria, dall' esame di altri casi descritti (dai quali risulta che il carattere differenziale più importante tra la forma primitiva e la secondaria è dato dalla splenomegalia), dallo studio critico delle diverse osservazioni anche in rapporto al fatto, molto importante per la patogenesi, che in qualche caso di tubercolosi primitiva della milza fn osservata iperglobulia e cianosi, l' A. dopo di avere ricordati i caratteri più importanti delle diverse forme anatomiche di tubercolosi primitiva della milza e descritti dettagliatamente i reperti da lui osservati, viene alle seguenti conclusioni:

1. la tubercolosi primitiva della milza è caratterizzata da note anatomopatologiche tali che permettono di nettamente differenziarla dalla tubercolosi secondaria;

2. la splenomegalia che accompagna generalmente la tubercolosi primitiva della milza, non presenta caratteri tali per cui si debba definire come una splenomegalia tubercolare e quindi si deve parlare di tubercolosi primitiva con splenomegalia anzichè di splenomegalia tubercolare;

3. la splenomegalia può riconoscere varie cause: infiammazioni semplici e specifiche, disturbi circolatori (stasi, trombosi, infarti, splenoflebite). Dalla varietà di queste cause consegue la diversità dei tipi di sulenomegalia;

4. per quei casi in cui troppo scarse sono le alterazioni tubercolari e troppo limitate le lesioni vasali perchè si possa con queste mettere in rapporto la splenomegalia, è logico ammettere l'esistenza di una splenomegalia pretubercolare;

5. le alterazioni del fegato nella tubercolosi primitiva della milza sono frequenti, non costanti nè caratteristiche: alcune

sono di origine tossica (degenerazione grassa-necrobiosi rigonfiamento ed ispessimento della sostanza collagena del tubo endoteliale e della reticolina delle fibrille pericapillari) altre di origine inflammatoria (infiltrazione parvicellulare, sclerosi connettivale, ecc.);

6. l'epatite interstiziale riscontrata in alcune tubercolosi primitive deila milza, può riconoscere la sua origine nella splenomegalia, analogamente a quanto avviene nella malattia di Banti per una alterazione della vena splenica e per una successiva diffusione ai rami intraepatici della porta;

7. l'iperglobulia permanente trovata in alcuni casi di tubercolosi primitiva della milza, non costituisce un criterio diagnostico differenziale circa la natura delle varie splenomegalie, essendo stata descritta in casi in cui non si potè dimostrare la tubercolosi e mancando in qualche caso di tubercolosi accertata;

8. detta iperglobulia non può essere classificata tra le vere non essendo escluso che alla sua produzione abbiano concorso alcune di quelle cause atte a determinare le iperglobulie relative;

9. l'iperglobulia descritta nella tubercolosi non può essere considerata tra le eritremie nè tra le mielomatosi.

10

Intorno ai corpi inclusi della cellula gigante. Contributo allo studio della xantoma elastico della glissoniana.

(Lo Sperimentale. Archivio di Biologia normale e patologica. Anno LXII, Fasc. V-VI, 1908).

Il caso che forma oggetto di questo lavoro, importante dal lato isto e patogenetico, non è soltanto una curiosità istologica, sia pure interessante, ma compendia una quantità di osservazioni non facilmente riassumibili per illustrare un quadro istologico complesso e per arrivare al giudizio interpretativo di una lesione rarissima, forse unica nelia letteratura anatomo patologica.

L'osservazione si riferisce ad un nodulo neoplastico della glissoniana, riscontrato in un individuo morto per neoplasma gastrico con metastasi al polmone ed al peritoneo, erronea-

mente interpretato al tavolo anatomico quale nodo di ripetizione del tumore primitivo, che invece all' esame istologico dimostrò una struttura connettivale elastica degna di particolare studio, anche per la presenza di speciali elementi giganteschi, e di corpi inclusi in questi, oltremodo interessanti per i caratteri morfologici e tintoriali.

Esposti dettagliatamente i caratteri istologici del nodulo in esame e quelli istochimici dei corpi inclusi negli elementi giganteschi l'A. si domanda quale ne sia la natura l' origine ed il significato. Ed escluso per le varie reazioni istochimiche e l' aspetto morfologico che i corpi inclusi siano costituiti da sostanza amiloide, da fibrina, da mucina, da cristalli di acidi grassi, da saponi, da sali di calce, da elacina, da sostanza ialina ecc., dopo di aver dimostrato che nella maggior parte delle cellule giganti sono manifesti i fatti di degenerazione vacuolare del protoplasma, afferma che sulla natura dei corpi inclusi non è facile trarre delle conclusioni; solo si può dire alla stregua delle affinità tintoriali che questi si colorano elettivamente ed esclusivamente con le identiche tonalità di colore del tessuto elastico o per meglio dire dell' elastina, usando la miscela resorcino-fucsinica di Weigert e l' orceina idroclorica di Unna.

Si può da questa semplice affinità tintoriale dedurre la natura di questi corpi inclusi? Ricordate e discusse le numerose ricerche di molteplici Autori sulla presenza di tessuto elastico nell'interno delle cellule giganti, l' A. viene a discutere se possano essere interpretati come fibre elastiche, sia pure modificate od alterate, fagocitate dalle cellule e lo esclude per l' aspetto morfologico, aracnforme, ad astrocito caratteristico e perchè manca la dimostrazione che i corpi inclusi si continuino con fibre elastiche al di fuori delle cellule, anzi si può dire che furono trovati sempre e soltanto là dove l' elemento elastico mancava affatto o era scarsissimo.

Eliminata anche l' ipotesi che abbiano a considerarsi come corpi estranei fagocitati, avendo escluso per i caratteri istochimici sopra detti ogni altra possibilità, devesi concludere che derivino da una lenta e progressiva degenerazione del protoplasma cellulare. Ciò che non è improbabile se si considera che quasi tutte le cellule contenenti corpi inclusi dimo-

strano alterazioni degenerative del protoplosma cellulare, che nel tessuto esistono numerose cellule giganti bene conservate con protoplasma e nuclei integri, senza corpi inclusi, che al di fuori delle cellule giganti non si trovano corpi inclusi nè forme similari.

Un altro punto da discutersi é quello della interpretazione da darsi alle cellule giganti visto che non sono da considerarsi come cellule giganti da corpo estraneo e che nelle precedenti osservazioni in cui si fa parola di questi elementi, furono sempre riscontrati in tessuti infiammatori (lepra-lupus-pascha churda) in parti generalmente esposte.

Nel caso in esame non si può parlare di tubercolosi perchè bisognerebbe ammettere che si trattasse, in assenza di qualsiasi altra lesione tubercolare, di tubercolosi primitiva obsoleta della glissoniana, perchè al di fuori delle cellule giganti mancano tutti gli altri elementi costitutivi del tubercolo e le cellule giganti stesse, contengano o no corpi inclusi, sono molto diverse dalle cellule giganti della tubercolosi per forma e per disposizione dei nuclei, perchè infine in buona parte del nodulo non si osservano cellule giganti ma soltanto si trova una neoformazione elastica molto cospicua.

Altrettanto si esclude che trattisi di neoformazione sifilitica della glissoniana con trasformazione elastica di un tessuto sclerotico, come pure di una neoplasia epiteliale o sarcomatosa giganto cellulare pigmentaria.

Rimangono due altre ipotesi: quella del fibrolipoma con cellule giganti e quella dello xantoma elastico. Gli elementi differenziali tra le due forme sono scarsi, se però si tien conto della presenza delle forme vacuolari nell' interno delle cellule, anche in quelle che non contengono corpi inclusi, della intensa pigmentazione giallo ocracea, del fatto che solo in piccola parte il pigmento dà la reazione del ferro, delle zone lipomatose variamente distribuite nel nodulo, della distribuzione dell' elemento elastico, apparisce sufficentemente giustificata l'ipotesi diagnostica di xantoma elastico.

Non contrasta questa ipotesi la presenza di cellule giganti che è un reperto frequente, anzi Unna per la presenza di queste vorrebbe identificare gli xantomi con i granulomi infettivi.

Inoltre non di rado gli xantomi subiscono una trasforma-

zione elastica con alterazioni successive delle fibre elastiche e modificazioni del tessuto collageno neoformazione elastica che si potrebbe spiegare o come trasformazione del connettivo preesistente, analogamente a quanto può avvenire nei tessuti sclerotici, o come metaplasia del tessuto adiposo o come neoplasia a sé.

Quanto alla sede è noto che lo xantoma oltre che alla cute può localizzarsi nelle mucose della laringe, dei bronchi, dell' esofago, del cavo orale, e nelle sierose dell' intima dei vasi, della cornea, dell' endocardio e del pericardio. Circa alla forma anatomica é noto che può presentarsi come xantoma pianeggiante, tuberoso e sotto forma di tumore vero e proprio.

Quanto al pigmento trovato nel nodulo si può ammettere una doppia origine: dalla riduzione progressiva del tessuto adiposo da un lato e dall' altro dalla presenza di emorragie probabilmente legate alle descritte alterazioni dei vasi.

Tutte queste ragioni risultando a conferma dell' ipotesi diagnostica accennata, l'A. conclude: il nodulo epatico va differenzîato dal tumore e dai noduli di ripetizione presentando una struttura nettamente connettivale;

per questa struttura va definito come uno xantoma primitivo, gigantocellulare, elastico della glissoniaua;

i corpi inclusi della cellula gigante pure dando la reazione della elastina non possono considerarsi come fibre elastiche sia pure modificate e degenerate;

i corpi contenuti nelle cellule giganti non devono considerarsi come inclusioni fagocitarie o come un prodotto della fagocitosi, ma bensì come un elaborato, un prodotto regressivo, per lenta trasformazione, del protoplasma cellulare.

11

Intorno all'azione della bile sul cuore isolato mammifero.

(R. Accademia di Medicina di Torino Anno LXXII fasc. 4-5 1909).

Nel corso di alcune esperienze intese a studiare le modificazioni funzionali e strutturali del cuore in seguito alla colemia sperimentale, l'A. ha voluto studiare se e quale influenza eserciti la bile sul cuore isolato e pulsante nell'apparecchio di Langendorff modificato

da Aducco, partendo dalla conoscenza, oramai acquisita, che in molti, e specie in alcuni casi di ittero, la bradicardia può raggiungiungere gradi molto notevoli, e che in taluni rimane modificata non solo l'ampiezza e la frequenza delle pulsazioni, ma anche il ritmo, talchè talora si osservarono nette forme di bigeminismo e di trigeminismo, le quali furono spiegate ammettendo una insufficenza della mitrale per paralisi dei muscoli papillari conseguentemente all'ittero.

Inoltre poichè secondo alcuni A. il rallentamento del polso sarebbe la risultante di una azione stimolatrice esercitata dagli acidi biliari sui gangli nervosi del miocardio, mentre altri hanno dimostrato nella colemia sperimentale profonde alterazioni in tutto il sistema nervoso centrale, ed altri infine hanno negato nella forma più assoluta che la bradicardia dipenda dalle alterazioni dei gangli cardiaci conseguenti ad una diretta e specifica influenza dei veleni biliari, risulta evidente l'interesse fisiopatologico di queste indagini che permettono di seguire direttamente l' azione della bile con un mezzo tanto sensibile quale il cuore isolato e quindi sottratto ad ogni influenza nervosa che non sia quella intrinseca del cuore e di determinare se eventuali variazioni di azione sieno riferibili ad eventuali differenze di composizione della bile stessa.

E questo per il fatto oramai noto che la composizione della bile è molto varia non solo negli animali di specie diversa ma in quelli della stessa specie e che le recentissime ricerche di Michailowsky sull'azione dei prodotti di metabolismo sul cuore hanno dimostrato che questi possono essere raggruppati in tre classi: 1. stimolanti del cuore con azione consecutiva: glicocolla, taurina, estratti acquosi ed alcoolici, privi di alcool, di cuore e di muscoli, lecitina, lattato acido di soda; 2. sostanze che aumentano rinforzando il lavoro del cuore, ma senza azione consecutiva: peptone, idrati di carbonio, ed estratti eteroalcoolici di cervello umano; 3. prodotti che indeboliscono il lavoro del cuore: acidi biliari, colalico, glicocolico, taurocolico, urato di soda, alloxane ed alloxantina.

Partendo da queste conoscenze ed accennato con qualche dettaglio alle variazioni più note di composizione della bile, l'A. si è proposto di studiare se eguale azione esplichi la bile di coniglio, o la bile di animale di specie diversa, o quella di un animale tenuto con diverso regime alimentare sul cuore isolato di coniglio, se nello stesso cuore sieno dimostrabili azioni diverse a seconda che la bile

provenga da un animale della stessa specie o da animali di specie diversa, se è possibile di stabilire il limite minimo entro il quale la bile eserciti una eventuale azione tossica sul cuore isolato, se si tratti di azione temporanea o continuativa e resti nella stessa maniera o in diversa guisa influenzato il periodo di attività del cuore, la frequenza delle pulsazioni ed il ritmo.

Dalle numerose esperienze fatte l'A. conclude che la bile unita in varie proporzioni col liquido di Ringer-Locke esercita un'azione costante sul cuore isolato: in confronto di altri erbivori la bile la bile di coniglio è meno attiva. La bile di vitello esplica un'azione costante più pronta e durevole in confronto della bile di vacca, azione temporanea in ogni caso e non continuativa.

La bile di coniglio esplica un'azione sul tono ed anche sul ritmo.

La bile di carnivoro, a parità di proporzioni, esercita un influenza maggiore sul cuore isolato che non quella dl erbivoro: diminuzione di ampiezza e di frequenza delle pulsazioni, bigeminismo.

Le varie bili esplicano un'azione generalmente tossica sul cuore, e soltanto con nuove esperienze sarà possibile eventualmente di stabilire la soglia limite entro le quale quest'azione tossica si esplica.

12

Nuove ricerche intorno all'azione della bile sul cuore isolato di mammifero.

(Atti della Società Italiana di Patologia. VI Riunione, Modena. 1909).

È questo un breve riassunto della comunicazione fatta dall'A. al Congresso della Società Italiana di Patologia tenuta in Modena nel 1909 ad illustrazione di numerose grafiche presentate per dimostrare, a complemento di altre ricerche dell'A. già rese note, l'azione della bile sul cuore isolato.

In queste nuove ricerche l'A. si è proposto di vedere se il cuore di coniglio, al quale, per un periodo di tempo vario e determinato, erasi legato il coledoco, presentasse qualche modificazione di funzione una volta messo, con le ordinarie cautele, nell'apparecchio di Langendorff-Aducco (metodo di indagine il quale, come è noto, sebbene non scevro di obbiezioni e da critiche, presenta notevoli vantaggi essendosi dimostrato un rivelatore di sensibilità estrema e di grande prontezza), e se il sangue di conigli

ai quali erasi da qualche tempo legato completamente il coledoco, dimostrasse qualche e quale azione sul cuore isolato di coniglio sano.

Dal primo ordine di ricerche risulta che è evidente l' azione esercitata dallo stato di colemia sulla funzionalità del cuore messo nell' apparecchio di Langendorff-Aducco. Questa azione si manifesta in vari modi: sulla *durata* della funzione (risultando evidente dal complesso delle esperienze che, in confronto dei conigli sani, i cuori di quelli in cui siasi legato il coledoco si possono mantenere in vita e pulsanti per un minor periodo di tempo); sulla *validità* dell' *impulso* e quindi sul tono e sull' altezza delle escursioni (ciò è provato dal fatto che mentre al principio dell' esperienza le escursioni del cuore sono piccole, l' ictus sistolico poco valido e la linea diastolica prolungata, dopo un lavaggio più o meno abbondante di Ringer Locke si nota aumento della sistole, escursione diastolica meno prolungata infine un innalzamento notevole di tutta la grafica); sul *ritmo* (ciò è provato in qualche caso dalla rarità delle pulsazioni e talora, nella stessa grafica dalla sostituzione delle rare escursioni con escursioni alternanti e con la comparsa di policrotismo, di bigeminismo e trigeminismo, cui puó anche seguire un polso celere con ritmi di galoppo alternati. In rapporto a queste modificazioni della funzione cardiaca si può affermare che non è dimostrabile un' azione che sia riferibile al tempo decorso dalla occlusione del coledoco. Un fatto che potrebbe avere una certa importanza, ma sul quale non si possono trarre deduzioni sicure, è che i cuori di conigli nei quali siasi legato il coledoco spesso malamente si adattano alle condizioni di pressione entro cui il circolo si compie attraverso le coronarie nell' apparecchio di Langendorff-Aducco, ed a questo fatto forse potrebbe riferirsi la scarsa validità degli impulsi all' inizio delle esperienze.

Dal secondo ordine di ricerche risulta un' azione evidente e costante, sul cuore isolato di coniglio sano, prodotta dal sangue di coniglio in cui siasi legato il coledoco. È un' azione che si esplica piuttosto sulla validità dell' impulso che non sulla regolarità del ritmo: è pronta e temporanea se si considera la facilità con cui la grafica ritorna all' altezza primitiva sotto l' influenza del liquido nutritizio, continuativa se se si considera in toto la funzione del cuore. L' azione sul cuore interessa egualmente la sistole e la diastole, notandosi talora un prolungamento della diastole oltre che l' abbassamento della linea sistolica con diminuzione della frequenza

ed accenno alla formazione di un polso raro, e pure essendo costante varia da cuore a cuore: in taluni casi è prontissima ed immediata, in altri più tarda, in altri infine progressiva. Non è tanto in rapporto con la quantità di sangue aggiunto al liquido di Ringer Locke quanto, piuttosto, col tempo decorso dalla legatura del coledoco: è più evidente in quei conigli in cui il coledoco fu legato da parecchio tempo.

Da queste ricerche comparative si ricava infine un'altra conclusione che presenta notevole importanza ed interesse ed è che il sangue di coniglio cui siasi legato il coledoco aggiunto al Ringer Locke esplica un' azione più tossica che non la bile di animale della stessa o di diversa specie agginnta al Ringer Locke nelle stesse, identiche proporzioni del sangue. Anche ammettendo che nel sangue passino preferibilmente i principi della bile che hanno una maggiore azione deprimente sul cuore, non si spiegherebbe questa maggiore tossicità sul cuore da parte del sangue in confronto della bile, se non ammettendo che passino nel sangue altri elementi che hanno un' azione fortemente tossica sul cuore isolato, forse in maggior quantità gli acidi biliari.

A complemento di queste ricerche altre infine ne ricorda l' A. intese a stabilire se esistano differenze sensibili di azione sul cuore isolato tra la bile di animale sano e quella di animale della stessa specie splenectonizzato e viene alla conclusione che questa ha generalmente un' azione più pronta, efficace e sensibile. Invece non potè arrivare a risultati definitivi sicuri sperimentando comparativamente la bile di animali a cui da tempo vario erasi legato il coledoco.

Da ultimo si accenna ad altre ricerche fatte sul cuore isolato con liquido ascitico di un individuo itterico e con liquido ascitico di un individuo cirrotico non itterico, dalle quali risulta dimostrato un' azione evidente anche da parte del liquido ascitico sul cuore isolato. Su questi risultati l'A. però non crede di potere addivenire a conclusioni definitive.

Sulla presenza di tessuto midollare nel parenchima polmonare.

(*Archivio per le Scienze Mediche Vol. XXXIV, n. 12 1910*)

Premesso che numerose osservazioni anatomo patologiche e ricerche sperimentali hanno oramai dimostrato la possibilità che per cause varie abbiano a distaccarsi da parenchimi normali o alterati degli elementi e che questi una volta penetrati in circolo possano migrare ed embolicamente soffermarsi in qualche distretto capillare ostruendone parzialmente o in totalità il lume, l'A. ricorda che furono descritte embolie di cellule epatiche nelle più diverse parti del sistema circolatorio in seguito a traumi, o per intossicazioni o infezioni e più frequentemente nella eclampsia gravidica e nella corea, di elementi epiteliali cilindrici vibratili nell'arteria polmonare, di fibrocellule muscolari cardiache nelle coronarie in caso di grave degenerazione grassa del miocardio, di cellule deciduali o sinciziali e midollari in casi di eclampsia, di elementi del midollo osseo in casi di interventi chirurgici sulle ossa o nel decorso di malattie infettive e nella morte per scottature.

Ricordato pure che furono sperimentalmente dimostrate embolie di elementi midollari nella inanizione, nelle scottature, con l'inezione nelle vene di lecitina, latte o di sieri eterogenei o di sieri emolitici associati a veleni bacterici, ovvero di veleni bacterici, l'A. osserva che non tutti gli A. sono d'accordo sulla interpretazione degli elementi osservati e che non da tutti si ammette che l'ammissione in circolo di elementi midollari abbia a dipendere da semplici cause meccaniche, poichè alcuni ammettono possa piuttosto dipendere da attività chemiotattiche speciali le quali possono verificarsi anche nell'animale normale ma che certamente si esaltano in alcuni stati patologici.

La constatazione di questi elementi presenta una certa importanza ed interesse, sia perchè ne fu dimostrata la presenza anche nei polmoni di feto dopo la seconda metà della vita intrauterina (e ciò indipendentemente da traumi, da processi patologici, dalle varie cause cui si è accennato) sia perchè numerose osservazioni confermano che quasi sempre trattasi di elementi modificati che hanno perduto tutto o gran parte del protoplasma e presentano un nucleo accartocciato e picnotico (ciò che dimostra che si tratta di elementi in via di regressione e di degenerazione) sia infine perchè conferma

l'attitudine degli elementi midollari a migrare, ed a questa attitudine mielocinetica secondo alcuni A. si ricollegano le così dette ossificazioni eteroplastiche.

Comunque se è relativamente frequente il reperto di singoli elementi midollari, talora anche in gran numero nei capillari del polmone, molto più raro anzi si può dire eccezionale è il ritrovare nei vasi degli aggruppamenti di questi elementi, quasi a costituire un sistema organico completo quale si trova nelle ossificazioni eteroplastiche.

Da ciò deriva l'interesse particolare del caso dall'A. studiato, nel quale la dimostrazione che la parete limitante la formazione areolare non è una capsula connettivale, ma un vaso bene individualizzato nei suoi elementi costituenti, permette ad un tempo di escludere il concetto di una inclusione eterologa di tessuto midollare, come pure quello di una neoplasia, di un lipoblostoma o di un mieloblastoma. Eliminati questi due concetti rimane quello della embolia particolarmente importante e per l'ampiezza del calibro del vaso embolizzato, e per la estensione del tessuto midollare e per la copia di elementi in buono stato di conservazione, ma più che tutto per la dimostrata presenza nella formazione midollare endovasale di piccoli vasellini con pareti proprie distinte.

Ciò che non solo dimostra la pervietà del vaso in cui si è stabilita l'embolia, ma ci permette di supporre che sia dovuto a queste particolari condizioni di vascolarizzazione l'attecchimento di un innesto autoplastico di elementi midollari, e chc forse queste stesse condizioni di vascolarizzazione abbiano permesso agli elementi stessi una certa autonomia di sviluppo e di accrescimento, non potendosi ritenere che tutti gli elementi dall'innesto siano stati metastaticamente trasportati, ma dovendosi piuttosto ammettere che da alcuni elementi midollari proliferanti, che hanno trovato nel punto di innesto favorevoli condizioni di sviluppo e di accrescimento sia derivato tutta la formazione descritta.

Contribution a l'ètude de l'ossification de la capsule surrenale

14

(Archives de Mèdecine experimentale et d'anatomie pathologique n. 6 novembre 1910).

Come si produce il tessuto osseo ed il midollo osseo in organi ed in tessuti per i quali non si ammette alcuna proprietà osteoge-

netica nè emopoietica, come si spiega la produzione eteroplastica di tessuto osseo, con la presenza talora di tutti o di taluni di quelli elementi che caratterizzano il midollo osseo, nei tessuti più diversi, in organi che normalmente non hanno alcun rapporto con gli elementi formatori di cartilagine e di osso? Quale è il meccanismo genetico di queste ossificazioni, il processo per il quale a queste si arriva è sempre lo stesso e può essere identificato con quello per il quale è possibile sperimentalmente di ottenere la produzione eteroplastica di osso? L' ossificazione si produce per metaplasia o per anaplasia, è preceduta dalla formazione di midollo osseo e dovuta aile proprietà osteogenetiche degli elementi midollari?

Questi i vari quesiti cui l'A. si è proposto di rispondere con lo studio di un interessante caso di estesa ossificazione della ghiandola surrenale comparativamente a quello di altri osservati e descritti da altri autori anche in organi diversi.

Premesso che nella produzione sperimentale in un primo periodo si avrebbe formazione di tessuto osseo a struttura non lamellare derivante dal connettivo fibrillare ricco di elementi cellulari, e che in un secondo periodo si noterebbe la comparsa di tessuto osseo a struttura regolarmente lamellare per apposizione osteoblastica e che il midollo potrebbe derivare così per metaplasia degli elementi connettivali come per penetrazione embolica metastatica di elementi midollari in circolo, ricordati i vari studi sperimentali sull'importante argomento, l'A. viene a discutere ampiamenfe sul concetto di metaplasia, entro quali limiti questo processo possa ammettersi ed entro quali escludersi. Ricordato come taluni A. neghino in maniera decisa la possibilità di ogni metaplasia ammettendo una specificità assoluta degli elementi cellulari dei tessuti mentre da altri di non dubbia autorità molte delle ossificazioni eteroplastiche sono considerate come neoplastiche, l' A. passa alla descrizione del caso da lui osservato, dalla quale risulta che nella zona midollare della ghiandola surrenale in esame esiste un nodulo che per i suoi caratteri deve essere definito come un emangioma cavernoso, che, contrariamente a quello che si osserva in altri casi di ossificazione eteroplastica, in questo manca ogni accenno di lesione infiammatoria o circolatoria o degenerativa in atto o antica, che le formazioni ossee sono multiple e si trovano sempre ed esclusivamente in corrispondenza di un tessuto che per i suoi caratteri deve considerarsi come neoplastico, che anche indipendentemente dalle trabecole ossee

si osservano delle zone di tessuto mieloide notevolmente estese, che le zone di calcificazione si trovano solo in corrispondenza delle trabecole ossee ciò che depone piuttosto per un'attività biochimica particolare del tessuto che non per un processo regressivo che si svolga nel tessuto stesso.

Dopo di che l'A. passa a svolgere alcune considerazioni d'ordine patogenetico. Ed anzitutto viene a discutere se anzichè di ossificazione eteroplastica si abbia a parlare di ossificazione eterotopa per tasporto, inclusione successiva ed attecchimento di elementi osteoblastici (analogamente a quanto si tende ad ammettere per la miosite ossificante progressiva) o per metastasi di elementi midollari dotati di attività osteoformativa. Ipotesi quest'ultima tanto più da prendersi in considerazione in quanto che dall' attento esame della letteratura risulta che sono descritte delle inclusioni più o meno estese di tessuto midollare nelle ghiandole surrenali e d'altra parte è noto quanto frequentemente, per ragioni varie, sono frequenti le embolie di tessuto midollare. Non solo, ma se si dovesse ammettere che l' osso derivi da elementi midollari embolicamonte trasportati, verrebbero in fatto ad escludersi i concetti di neoplasia e di metaplasia.

Dalle considerazioni svolte l'A. conclude che se col nome di ossificazione eteroplastica si intende di definire quelle formazioni ossee che si trovano in tessuti ed organi che, normalmente, non contengono tessuto cartilagineo nè osseo e che non presentano caratteri tali per cui si possano considerare neoplastiche. e per le quali infine sia da escludersi una derivazione da germi embrionali aberranti di cartilagine o di periostio, o un trasporto successivo metastatico di elementi periostali o midollari, nel caso attuale si tratta veramente di ossificazione eteroplastica.

Numerose ragioni permettono infatti di escludere l'ipotesi sia di una inclusione di germi embrionali, sia quella di un trasporto embolico, e di queste le principali sono: 1. lo sviluppo embrionario della surrenale non permette di attribuire le formazioni ossee osservate ad una deviazione di elementi osteogenetici intervenuti durante l'embriogenesi; 2. l'esame istologico dimostra che si ebbe l'apposizione di sostanza ossea in un tessuto che presenta i caratteri di un tessuto angiomatoso. Ora volendo spiegare la presenza di tessuto osseo con una derivazione da germi embrionali bisognerebbe supporre che l'inclusione ebbe luogo nelle pareti dell'angioma ed

in quelle esclusivamente, ciò che non solo non è dimostrabile ma neppur verosimile, 3. l'esame istologico mentre esclude la derivazione da aree di tessuto cartilagineo dimostra che l'ossificazione si presenta anche indipendentemente dalla presenza di osteoblasti o dall'esistenza di elementi midollari; 4. nei tumori ossei di origine embrionale i caratteri sono ben diversi da quelli che si osservano in questo caso; 5. la facilità con cui gli elementi embolicamente trasportati regrediscono mentre nei casi di ossificazioni eteroplastiche ed in questo particolarmente, il tessuto midollare è altamente differenziato e bene conservato: 6. la molteplicità delle zone mieloidi per cui dovremmo pensare ad embolie multiple ed al conseguente attecchimento di trapianti autoplastici eterologhi di elementi embolici; 7. i caratteri morfologici degli elemenli mieloidi che sono quelli del midollo rosso funzionante.

L'A. quindi discute, per escluderlo, che abbia a trattarsi nel caso attuale di un osteoblastoma o di un mieloblastoma osteoide, affermando che ci troviamo senza dubbio di fronte ad un processo di ossificazione metaplastica che presenta il particolare carattere di svolgersi in un tessuto neoplastico, nelle pareti cioè di un angioma. E pur ricordando quanto possa essere difficile la diagnosi differenziale tra neoplasia e processo metaplastico, data la imprecisione dei limiti tra questi due processi, trova un valido appoggio a questa deduzione dall'esame critico di numerosi casi nei quali è dimostrabile lo svolgimento di fenomeni metaplaslici nella compagine di neoplasmi a struttura istologica ben definita. Non solo ma viene a dimostrare per altri casi, diversamente interpretati, che si tratta di un processo analogo a quello comprovato nel caso in esame.

Intorno ad un caso di gigantismo acromegalico ed infantilismo sessuale con agenesia del sistema ipofisario accessorio e con ipofisi cerebrale integra.

15

(In collaborazione col prof. Sarteschi. Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XXXV, n. 12. 1911).

Del caso che forma oggetto di questo lavoro chi scrive queste note ha curato particolarmente lo studio anatomo istologico e la redazione associandosi il prof. Sarteschi che ne fece oggetto di ampia illustra-

zione clinica in altro lavoro comparso nella Rivista italiana di psichiatria.

Premesso che esiste un notevole numero di casi di acromegalia in cui sono dimostrabili alterazioni anatomo patologiche di natura varia, più o meno gravi, interessanti tutta o parte della ghiandola con modificazioni della struttura e dei rapporti dei singoli elementi nonchè dell' architettura generale della ghiandola stessa, a lato di altri nei quali non risultano evidenti note di alterazione ipofisaria, mentre è pur noto che non sempre ha corrisposto l' insorgenza di sintomi acromegalici in confronto di alterazioni altrettanto gravi ed altrettanto estese ed a modificazioni strutturali altrettanto complete, accennato alle varie e contradditorie teorie secondo le quali detti sintomi si attribuirono ad eccesso, a difetto di funzione o anche a disfunzione della ghiandola ipofisaria, ed a quelle pur numerose per le quali si ammise che questa fosse secondariamente lesa e dovesse assegnarsi la maggiore importanza per lo sviluppo dell' acromegalia ad altre cause, quali un alterato ricambio, un pervertito sviluppo del timo e delle ghiandole sessuali, un' affezione trofoneurotica prodotta da alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, si accenna alle recenti ricerche anatomo comparative sulla esistenza di un sistema ipofisario accessorio nel canale craniofaringeo per l' importanza che potrebbero assumere nella interpretazione del complesso quadro morboso le ghiandole ipofisarie accessorie sia direttamente, sia indirettamente per eventuali correlazioni funzionali con aitri tessuti ed organi.

Ricordato infine che nel caso attuale si tratta di un individuo di 76 anni acromegalico con infantilismo sessuale e non psichico, senza note di evidente senilità psichica, nel quale l' abnorme sviluppo somatico sarebbe incominciato in un'epoca anteriore al periodo della pubertà, venuto a morte improvvisamente senza causa apprezzabile, viene dettagliatamente esposto il reperto anatomico e anatomoistologico, il più possibilmente completo, dal quale risulta evidente il notevole interesse che viene ad assumere il caso in esame. Poichè mette in evidenza da un lato il fatto che nella ghiandola ipofisaria non esistono alterazioni degne di nota, dall'altro l'assoluta mancanza di ipofisi accessorie o di residui ipofisari comunque alterati e modificati nel canale craniofaringeo ed in quella regione dove di norma si trovano, dimostra l'esistenza nel sistema nervoso di alterazioni diffuse degli elementi nervosi, nevroglici e vasali che nulla hanno di specifico e sono più che altro da riferirsi all'età del soggetto, dimostra infine evidenti fatti

infiammatori nelle ghiandole surrenali, mentre la pineale, la tiroide, le paratiroidi, il simpatico, i testicoli, la prostata non solo non presentano alterazioni degli elementi cellulari, ma tutti questi organi sono immuni da quei caratteri di senilità che costantemente si osservano in individui di età così avanzata.

Viene così a prospettarsi il quesito se l'acromegalia possa riferirsi all'assenza completa del sistema ipofisario accessorio e ad una insufficenza relativa di funzione della ipofisi cerebrale. Ed esclusa la facile obbiezione che le ipofisi accessorie o i residui ipofisari non siano caduti sotto l'osservazione per errore di tecnica, devesi discutere se ci troviamo di fronte ad una agenesia del sistema ipofisario accessorio, o se in un periodo della vita i resti ipofisari sieno esistiti e poi scomparsi o per processi patologici in essi svoltisi o per progressiva atrofia correlativa ad un difetto di funzione.

Non risultando questa possibilità dimostrata dal reperto anatomico ed istologico si impone l'accettazione della prima delle due ipotesi, quella cioè di una completa agenesia del sistema ipofisario accessorio. Ammessa questa, quale importanza assume in rapporto al determinismo patogenetico del gigantismo acromegalico? Il caso descritto è contrario alla teoria ipofisaria del gigantismo e dell'acromegalia oppure torna a conferma di questa?

A questo riguardo l'A. osserva che da un solo caso non si può arrivare a conclusioni definitive per confermare o escludere che l'acromegalia debba riferirsi ad un difetto, ad un eccesso o ad un pervertimento di funzione del tessuto ipofisario. Che però il caso osservato permette egualmente di arrivare a conclusioni di non dubbio interesse perchè mentre, per la integrità del tessuto ipofisario, sembra deporre contro la teoria ipofisaria, torna invece in appoggio di questa per il fatto dimostrato dalla assoluta mancanza di tessuto ipofisario accessorio. Ed assume tanta maggiore importanza ed interesse in quanto che, mentre nella osservazione di Erdheim di acromegalia con tumore da resti ipofisari nel canale craniofaringeo ed ipofisi cerebrale intatta ed ipofisi faringea persistente l'acromegalia dovrebbe essere interpretata come conseguente ad eccesso di funzione ipofisaria, il caso attuale verrebbe invece a conferma di una insufficienza assoluta o relativa di funzione.

Nè contro la conclusione che il caso attuale torni a conferma della teoria ipofisaria può obbiettarsi il fatto che l'ipofisi cerebrale non dimostri alcun segno, data la sua integrità, di funzione vicariante, per-

chè ci troviamo di fronte all'esito di un processo morboso da lungo tempo originatosi e lentamente svoltosi, ciò che non ci permette di escludere a priori che in altri periodi della vita l'ipofisi possa aver presentato le note caratteristiche di una iperfunzione, e perchè si può anche ammettere che in questo caso, per cause e ragioni che ci sfuggono sia mancata nella ipofisi cerebrale una funzione vicariante. Nè è da escludersi che allo svolgimento di una sindrome acromegalica, intervenuta in un soggetto fin da giovanissima età affetto da gigantismo, abbia concorso una insufffcenza di funzione, per quanto non attualmente dimostrabile con i metodi citologici, della ipofisi cerebrale: insufiicienza di funzione stabilitasi non solo in rapporto alla assenza di ipofisi accessorie, ma forse anche in relazione ai mancati rapporti fra organo centrale e sistema ipofisario accessorio.

Da tutto questo deriva una diretta conferma della importanza dello studio delle condizioni del sistema ipofisario accessorio per le funzioni e correlazioni di funzione che si presuppongono per quanto non ancora definite.

Da ultimo l'A. viene a discutere e ad escludere che la patogenesi del caso in esame abbia a riferirsi ad altre cause, per concludere in definitiva che si tratta di gigantismo acromegalico in cui la sindrome acromegalica è intervenuta più tardivamente associandosi al gigantismo, sindrome sostenuta da una alterazione primitiva, con ogni probabilità congenita, del sistema ipofisario e più precisamente dall' agenesia del tessuto ipofisario accessorio; che l' infantilismo sessuale dimostra anche in questo caso una correlazione funzionale fra sistema ipofisario ed organi sessuali; che risulta a conferma della teoria ipofisaria dell'acromegalia, al difetto di sviluppo essendo seguito con ogni probabilità un difetto di funzione, difetto di funzione non solo in rapporto alla agenesia del sistema ipofisario accessorio, ma forse anche del tessuto ipofisario fondamentale in relazione coi bisogni dell'organismo.

16

Nuovo contributo alla conoscenza delle formazioni pseudo-valvolari dell' endocardio.

(Archivio per le Scienze Mediche vol. XXXVI n. 14 1912).

In questo lavoro l'A. ritorna su di un argomento già ampiamente in altro trattato, argomento di interesse strettamente

anatomo patologico sulla base di nuove osservazioni occorsegli al tavolo anatomico.

Accennato brevemente alle conclusioni del precente lavoro ed ai casi da altri Autori riferiti, esposti quelli di nuova osservazione, ritiene di poter confermare che nell'endocardio parietale del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari si osservano in particolari circostanze delle formazioni foggiate a tasca, ad imbuto, a nido di rondine, a mezza luna, come le valvole cardiache dall'A. definite per i caratteri macroscopici ed istologici come formazioni pseudovalvolari, nome che lascia impregiudicata la controversa e dibattuta questione della loro patogenesi essendo talora descritte come semplici pieghettature dell'endocardio, talora come ispessimenti dipendenti da particolari condizioni meccaniche di circolo o da fatti infiammatori pregressi, e d'altra parte non dovendo confondersi con le valvole sopranumerarie che hanno ben diversa origine.

Non devono ritenersi come caratteristiche dell'insufficienza aortica, essendosi osservate anche indipendentemente da questa lesione valvolare ed essendo disposte in qualche caso in vario senso, ed in altri in direzione del tutto opposta a quella della corrente sanguigna, per cui dovrebbe ammettersi che alla stessa causa possano conseguire diversi e magari opposti effetti. Di più se veramente esistesse un nesso causale diretto fra lesione valvolare aortica e formazioni pseudovalvolari, queste dovrebbero trovarsi con maggior frequenza al tavolo anatomico. Inoltre non sempre si trovano lungo la via aortica, ma talora si osservano in vicinanza dell'apice del cuore e sui muscoli papillari, in località cioè dove sono meno avvertiti gli effetti meccanici dell'insufficienza valvolare.

Per gli stessi motivi è da escludersi che si tratti di un'adattamento funzionale dell'endocardio, col significato di un compenso, con meccanismo di produzione analogo a quello che si verifica embriologicamevte per la formazione delle valvole cardiache.

Pertanto il solo momento meccanico, determinato dalla insufficienza delle valvole aortiche, non è bastevole a spiegare la loro genesi.

In un notevole numero di osservazioni la presenza di pseudovalvole si associa con alterazioni di prima formazione, fene-

strature valvolari, tendini e muscoli aberranti a direzione anomala delle cavità ventricolari ed atriali, corde tendinee inserite alle valvole semilunari, malformazioni delle valvole stesse (aplasia) anomalie di origine dei vasi coronari.

Non può escludersi l' importanza del fatto che spesso coesistano in cuori che già dimostrano le note che caratterizzano una deviazione del primitivo sviluppo, senza che per questo abbia da ammettersi che devano considerarsi assolutamente e sempre come un' alterazione di prima formazione e tanto meno che siano da ascriversi ad una alterazione del primitivo sviluppo della lamina endocardica e che rappresentino, in certa qual maniera, come delle duplicature dell' endocardio parietale. Depongono contro questa ipotesi oltre che le nostre conoscenze embriogenetiche ed anatomo comparative altri fatti: anzitutto l' estensione delle pseudovalvole, poi la dimostrazione, evidente talora anche macroscopicamente, che quasi sempre sono nettamente connesse col sistema muscolare, infine l' esame istologico col quale spesso è messa in evidenza la presenza di tessuto muscolare normale o alterato. E per quei casi in cui questa dimostrazione manca, non perciò si può assolutamente escludere la preesistenza.

Il significato delle alterazioni di prima formazione in rapporto alla genesi delle pseudovalvole è ben diverso: l' endocardio, addattandosi alla impalcatura muscolare, si plasma a seconda della configurazione e delle anfrattuosità delle travate e della direzione dei piani muscolari, siano questi disposti normalmente od abbiano una direzione anormale. Ed alla stessa stregua che le pseudovalvole si formano, in particolari circostanze, là dove il miocardio ha una configurazione ed un assetto normale (sempre tenuto conto delle variazioni individuali), così si producono, per le stesse cause, là dove i piani muscolari hanno una direzione anomala, perchè l' endocardio viene a trovarsi disteso a guisa di ponte tra fasci museolari abnormemente disposti. Ora è agevole comprendere che questa anomala disposizione abbia a trovarsi con maggior frequenza in cuori che già dimostrano alterazioni di prima formazione.

Questa conclusione principale mentre ha trovato ulteriori conferme in successive pubblicazioni di altri A. ed in personali osservazioni, trova una autorevole riconferma nelle recentissime ricerche sullo stato embriomiocardico.

Le pseudovalvole devono considerarsi in un notevole numero di casi come formazioni endocardiche. Trattasi di un endocardio modificato, alcune volte ispessito, anche indipendentemente dall'intervento di fatti infiammatori ciò che bene si comprende se si consideri che molteplici cause possono concorrere alle modificazioni dell' endocardio parietale, quali la distensibilità della lamina endocardica (in rapporto oltre che con le variazioni anatomiche individuali, con le variazioni fisiologiche e patologiche, tra le quali importantissime sono le oscillazioni cardiovolumetriche conseguenti a condizioni fisiologiche o patologiche in atto o in esito, ed anche con lo stato di nutrizione del muscolo cardiaco), l' urto della corrente sanguigna (in relazione alle molteplici cause che possono modificarlo), i rapporti delle pseudovalvole con i muscoli papillari, con muscoli e tendini aberranti (per il fatto che possono essere azionate, contratte e distese anche indipendentemente dall' onda sanguigna di rigurgito).

L' osservazione macroscopica e l' esame istologico dimostrando in notevole numero di casi netti rapporti tra formazioni pseudovalvolari e sistema muscolare, che può essere normale o alterato per speciali contingenze meccaniche o di nutrizione, ne deriva la conseguenza che le pseudovalvole possono prodursi anche senza l' intervento di un fatto infiammatorio.

In qualche caso, specie sui muscoli papillari, si osservano forme pseudovalvolari che per la loro continuità con l' endocardio valvolare e cordale infiammato e sclerosato, per caratteri macro e microscopici devono considerarsi di natura infiammatoria. Per questi casi deve ammettersi che l' elemento flogistico abbia agito in concorso col fattore meccanico.

Ricordato da ultimo che in uno stesso cuore si possono osservare pseudovalvole che ripetono una diversa origine l'A. conclude che la loro importanza non è data solo dalla loro estensione, forma e direzione nè in quanto possano essere indice di processi infiammatori pregressi o di deviazioni del primitivo sviluppo del sistema muscolare cardiaco o della successiva sua evoluzione in rapporto a contingenze morbose. Ma deriva dal fatto della possibilità di essere distese da muscoli papillari e da tendini aberranti a direzione anomala e dalla

corrente sanguigna diretta in senso normale o deviato da formazioni valvolari e muscolari, perchè pure avendo esclusa la possibilità che abbiano un significato di compenso, non si può non ammettere una eventuale funzione per la loro ubicazione e rapporti. Ed è anche determinata da eventuali rapporti delle pseudovalvole con il fascio di Hiss tanto più se si considera che le diramazioni maggiori del fascio atrioventricolare possono decorrere, sotto la forma dei così detti filamenti tendinei falsi, dal setto direttamente ai muscoli papillari o di là alla parete laterale del ventricolo sinistro, e tra il setto ed il muscolo papillare anteriore del ventricolo destro.

Su un cas d'agénésie du système hypophysaire accessoire avec hypophyse cerèbrale intégre et gigantisme acromégalique avec infantilisme sexuel.
Contribution à la physiologie de l'hypophyse et du tissu hypophysaire accessoire.

17

(In collaborazione col prof. Sarteschi. Archives Italiennes des Biologie. Vol. LVII, fasc. 1. 1912).

Si tratta di una brevissima nota in cui è riassunto il precedente lavoro in rapporto alla fisiopatologia della ghiandola ipofisaria e del tessuto ipofisario accessorio.

Ricerche sperimentali sulla colelitiasi.

18

(In collaborazione col prof. Torri. VIII Riunione della Società Italiana di Patologia tenuta in Pisa nei giorni 25-26-27 Marzo 1913).

È questo un breve riassunto della comunicazione fatta dall'A. al Congresso di Patologia in Pisa nel 1913 ad illustrazione di alcuni calcoli sperimentalmente ottenuti in animali splenectomizzati cui si era legato il coledoco.

Premesso che le presenti ricerche derivano direttamente da altre intraprese da parecchio tempo sulla colemia sperimentale in animali normali e splenectomizzati nell'intendimento di vedere se esista un diverso comportamento in questi in confronto

di quelli, se in questi sia dimostrabile una diversa resistenza alla intossicazione biliare ovvero si osservino particolari modificazioni strutturali e diverse (ricerche nelle quali la parte anatomo istologica era affidata all' A.) vengono ricordate le precedenti indagini sperimentali intese a riprodurre la litiasi biliare o quanto meno la precipitazione di sali di calce e di pigmenti biliari se non la formazione di veri e propri calcoli.

Ricordate quindi sinteticamente le numerose esperienze eseguite si arriva alla conclusione che nei conigli splenectomizzati a cui si è legato il coledoco è possibile con una certa frequenza di determinare la litiasi biliare, ciò che non può e non deve considerarsi alla stregua di una semplice curiosità, se pur interessante, sperimentale; che non è dimostrabile uno stretto nesso fra la produzione del calcolo ed il tempo decorso dalla splenectomia e dalla legatura; che si esclude, anche con l'esame istologico, che la formazione dei calcoli sia determinata da irritazioni meccaniche prodotte durante l' operazione sulla cistifellea; che con la semplice legatura del coledoco non si riesce ad ottenere la colelitiasi; che la semplice splenectomia, pur modificando in parte ed entro certi limiti di tempo la costituzione della bile, da sola non può essere causa determinante della formazione dei calcoli, nel senso che è da escludersi conseguente pleiocromia biliare; che la configurazione, il volume, i caratteri delle formazioni ottenute permette di identificarle con veri e propri calcoli nella struttura chimica dei quali la calce ed i pigmenti biliari non sono costituenti fondamentali; che la reazione della bile non si modifica sensibilmente nè in conseguenza della splenectomia nè in rapporto con la allacciatura del coledoco, ond'è da escludersi che negli animali in cui si ottenne la colelitiasi questa possa riferirsi ad un cambiamento, a modificazioni di reazione del contenuto biliare; infine che nei casi in esame è da escludersi le genesi bacterica non essendosi dimostrato un nucleo bacterico nei calcoli ottenuti ed essendo rimasti sempre sterili le culture fatte dalla bile in quelli e nei controlli.

Con queste ricerche, pur non intendendo di infirmare la possibilità di calcoli di origine bacterica, viene messa in evidenza l' ipotesi che la milza possa avere una qualche importanza nel determinismo patogenetico della litiasi biliare, o perchè conse-

guano alla splenectomia perturbamenti o modificazioni della biligenesi (per aumento del contenuto colesterinico della bile o per diminuzione del solvente della colesterina o per una diatesi colesterinica) in seguito a modificazioni circolatorie o strutturali del fegato o anche di altri organi determinate dalla soppressione del circolo splenico, o perchè venga a mancare una particolare secrezione da parte della milza, nel senso che la milza deva considerarsi direttamente, o in correlazione con altri organi, come un organo regolatore della colesterinogenesi. Ipotesi che veniva quindi ad aprire il campo, come risulta evidente, a tutta una serie di importanti ricerche, subito intraprese, le quali furono più tardi dovute interrompere all'inizio della guerra per essere condotte a termine dopo il 1919.

Ipotesi giustificata e confortata da osservazioni cliniche e sperimentali che mentre mettono in luce strettissimi rapporti fisiopatologici tra milza e fegato, dimostrano l'esistenza indubbia di alterazioni epatiche di origine splenica e di lesioni spleniche di origine epatica e la possibilità di modificare processi morbosi in atto nel fegato con la splenectomia. Di più avendo l'esperienza clinica e l'osservazione anatomopatologica dimostrato modificazioni della milza nella litiasi biliare e nell'ittero, l'esistenza di splenomegalie metaitteriche e di itteri splenomegalici nei quali le vie biliari rimangono sempre pervie, consegue che l'ipotesi di un rapporto tra la splenectomia e la colelitiasi possa estendersi ulteriormente nel senso di ammettere la possibilità che anche in patologia umana non abbia ad essere estraneo nel determinismo patogenetico della litiasi biliare, indipendentemente da flogosi bacteriche, il difetto della funzione splenica quando esista un ostacolo meccanico al deflusso della bile.

L'A. pertanto fino da allora veniva alla seguente conclusione che si riporta integralmente: se ulteriori ricerche confermeranno la verità di questa ipotesi si potranno forse meglio spiegare le colelitiasi riscontrate in feti ed in neonati, indipendentemente da fatti flogistici e da fattori bacterici, e con più verosimiglianza troveranno spiegazione le colelitiasi che si presentano in seguito a gravidanze pregresse, a mobilità dei visceri addominali ecc. Ed anche in quei casi in cui sarà dimostrabile un nucleo bacterico del calcolo sarà da domandarsi

se questo ne rappresenti la vera origine, o se piuttosto non sia la calcolosi in rapporto con qualche alterazione splenica, ben conoscendo come in gran parte delle malattie da infezione la milza sia interessata.

Ricerche sul contenuto colestearinico del sangue circolante in rapporto alla splenectomia.

(In collaborazione col prof. Torri. Atti della Società Toscana di Scienze Naturali. Vol. XXX 1915).

In questo lavoro, compiuto in collaborazione e come gli altri redatto completamente dall'A. che ha diretto le varie ricerche, il quesito proposto come ipotesi di lavoro è se la splenectomia alteri o modifichi il contenuto colesterinico del sangue nella finalità di stabilire dati alcuni risultati sperimentali già ottenuti, data la conoscenza dei molteplici rapporti diretti ed indiretti tra milza e fegato, confermati da numerose indagini anatomo patologiche, fisiopatologiche, cliniche e sperimentali, quale importanza possa eventualmente assumere la milza nella patogenesi della litiasi biliare. L' importanza e l'interesse del problema proposto risulta evidente perchè da un lato investe la questione dell' origine endogena della colesterina o perchè la splenectomia modifichi il quantitativo di colesterina dei vari organi, o perchè ne diminuisca l'eliminazione o ne inibisca la distruzione, ovvero ne faciliti il passaggio nel sangue, determinando in alcune circostanze una modificazione della crasi sanguigna in confronto del contenuto colesterinico, dall'altro concorre a dimostrare la patogenesi della colelitiasi sperimentalmente ottenuta ed a confortare l'ipotesi che anche all' infuori dell'elemento bacterico possa in alcuni casi invocarsi quale causa della colelitiasi una insufficenza anatomica o funzionale della milza.

Per risolverlo fu eseguita una prima serie di ricerche in animali normali nell'intento di stabilire, non essendo l' indice colesterinemico costante, delle medie sufficentemente esatte per avere un termine il più approssimativamente esatto cui riferirci, una seconda serie in animali splenectomizzati per definire

se si istituiscano variazioni del contenuto colesterinico in conseguenza della splenectomia, se queste abbiano carattere transitorio o permanente, o possano eventualmente essere compensate, una terza seguendo negli stessi animali le variazioni del contenuto colesterinico del sangue prima e dopo della splenectomia a distanza varia di tempo. Oltre che della colesteriua (determinata ponderalmente col metodo di Windans) fu tenuto conto del composto colesterico che rimane dopo di aver eseguito l'ultimo tempo dell'estrazione, dopo di aver fatto evaporare l'etere di petrolio una volta completata la saponificazione, e che comprende oltre agli acidi grassi ed alla colesterina un lipoide a struttura chimica non ben definita.

Da queste ricerche, che ebbero successivamente autorevoli conferme, risulta dimostrato quanto segue;

Che nei conigli normali il composto colesterico e la colesterina contenuti nel sangue variano da animale ad animale entro limiti abbastanza sensibili così che è impossibile desumere un valore costante, neanche in rapporto al peso dell'animale in esperimento, da assumersi come indice cui riferirsi;

Che non esiste assoluto parallellismo tra la quantità di composto colesterico e la quantità di colesterina, risultando che le oscillazioni entro cui varia il contenuto in colesterina sono minori in confronto di quelle che riguardano il composto colesterico;

Che la percentuale di composto colesterico negli animali splenectomizzati varia da animale ad animale entro limiti abbastanza estesi, è generalmente superiore alla media che si osserva nei controlli, e le variazioni non sono riferibili alle diversità di peso degli animali ed al tempo decorso dalla splenectomia;

Che la quantità di colesterina, determinata nella seconda serie di esperimenti negli animali splenectonizzati, varia da animale ad animale, senza che le variazioni possano riferirsi al peso o al tempo decorso dalla splenectomia, ed aumenta sensibilmente dopo di questa. Così pure aumenta il composto colesterico, come pure aumentano le variazioni individuali di questo in confronto dei controlli;

Che le determinazioni comparative eseguite a varia distanza

di tempo sullo stesso animale dimostrano che il composto colesterico si mantiene presso o poco costante;

Che negli animali della terza serie risultano evidentissimi gli aumenti che si producono, dopo la splenectomia, nel quantitativo di composto colesterico e di colesterina, specialmente se ci riferiamo alle cifre medie; che analogamente a quanto si verifica nei conigli normali non esiste stretto parallellismo tra il qnantitativo di composto colesterico ed il quantitativo di colesterina ottenuto: non sempre questo è in proporzione di quello ciò che dimostra che oltre alla colesterina aumentano talora in varia proporzione quei prodotti che si trovano combinati con la colesterina nel composto colesterico (acidi grassi, lipoide a struttura chimica non ben definita);

Che le scarse variazioni che si notano nel composto colesterico e nella colesterina non solo negli animali normali ma anche in quelli splenectonizzati a varia distanza di tempo dalla splenectomia, inducono a ritenere che la quantità di composto colesterico e di colesterina si mantenga costante ciò che starebbe a dimostrare che anche nel sangue esista una certa costanza di composizione in lipoidi. E questo a conferma dell'esi stenza di un *indice lipocitico* vario da organo ad organo ma caratteristico dei singoli organi, come è del resto caratteristico per un animale della stessa specie il coefficente lipocitico cioè il rapporto $\frac{\text{colosterina}}{\text{acidi grassi}}$. Detta costanza e stabilità tornerebbe poi anche a conferma dell'origine endogena della colesterina;

Che infine essendo risultato dalle molteplici esperienze e determinazioni, un aumento del composto colesterico e della colesterina nel sangue degli animali splenectonizzati si conclude (pure prescindendo da qualsiasi considerazione sull'origine e sul significato fisiopatologico del composto colesterico e della colesterina) che esiste un rapporto dimostrato ed inequivocabile tra la mancanza della milza e l'aumento di queste sostanze nel sangue.

Recherches sur le contenu cholestéarinique du sang circulant en rapport avec la splénectomie.

(In collaborazione col prof. Torri. Archives Italiennes de Biologie. Vol. LXV, Fasc. 1. 1916).

In questa nota sono brevemente riassunti i risultati delle numerose ricerche fatte sulle modificazioni del contenuto colesterinico del sangue in rapporto alla splenectomia, dei quali si è fatta menzione nel lavoro precedente.

Nuove ricerche sul cuore isolato di mammifero in rapporto alla colemia sperimentale in animali splenectomizzati.

(In collaborazione col prof. Torri. Rovigo Officine grafiche. 1920).

Le ricerche, a cui il presente lavoro si riferisce, sono connesse al gruppo di lavori compiuti in collaborazione dagli A. sul problema sperimentale e sulla patogenesi della colelitiasi, secondo un piano di indagini ideato e diretto dall'A. che ha curato anche la redazione delle singole pubblicazioni. Dovettero essere interrotte al principio della guerra, ed erano si può dire fino da allora quasi ultimate e compiute, allorquando l'A. fu richiamato sotto le armi e non poterono esser rese note che nel 1920: se non interessano direttamente il problema della colelitiasi, sono a questo strettamente collegate perchè fu già sperimentalmente dimostrato come alla splenectomia segua costantemente o quasi aumento del contenuto colesterinico del sangue (elemento certamente non trascurabile nel determinismo patogenetico della colelitiasi) e perchè, alcune riflettono proprio animali nei quali si ottenne sperimentalmente la formazione di calcoli.

Prendono come punto di partenza precedenti ricerche fatte dall'A. circa l'azione della bile e del sangue degli animali in cui siasi legato il coledoco sul cuore isolato, e si riferiscono ad animali venuti a morte con ittero di vario grado intensità e durata, che alla necroscopia presentavano o la sperimentale calcolosi biliare ovvero una forma di cirrosi associata o no ad ascite, o una grave arterosclerosi, o una lesione renale, o l'associazione di alcuni di questi fatti morbosi.

Ad ognuna delle numerose esperienze eseguite sul cuore isolato facendo circolare insieme al liquido di Ringer Locke, in determinate e varie proporzioni, siero di animali splenectonizzati o non con allacciatura del coledoco, ovvero liquido ascitico ed anche bile di animali nelle stesse condizioni di esperimento, sono fatte seguire brevi considerazioni che non è facile riassumere perchè solo in alcuni l' azione corrispondente alla immissione dei vari liquidi ha carattere di stabilità e permanenza, e mentre in alcuni è dimostrabile solo nei primi periodi, in altri lo è soltanto nei periodi terminali dell' esperimento : di più mentre in alcuni è immediata e cospicua, continuativa, progrediente e progressiva in altri si manifesta lenta di vario grado ed instabile od anche discontinua, alternante e magari paradossa. In determinate esperienze l' azione si riflette solo sul numero delle pulsazioni, in altre sull' altezza delle escursioni sisto diastoliche o sul tono ; per talune si verifica un assoluto parallelismo di azione concordante e sincrona per cui ad una diminuzione di numero corrisponde con assoluta costanza e periodicità una diminuzione di altezza, per altre invece non solo questo parallelismo non esiste ma anzi invece ad una diminuzione di numero può corrispondere nessuna variazione di altezza della grafica od anche un aumento, ciò che può far pensare ad una azione dissociata.

Comunque dal complesso dei risultati di queste indagini fisiopatologiche l'A. è indotto a concludere :

Che nel maggior numero dei casi è dimostrabile un'azione del siero di sangue di coniglio splenectomizzato, con allacciatura dei coledoco, sul numero delle pulsazioni del cuore isolato, azione che si può esplicare in varie guise : con una diminuzione del numero delle pulsazioni, con un aumento, con l' avvicendarsi dei due fatti, col succedersi di periodi di stabilizzazione a periodi di aumento o di diminuzione, con caratteri quindi di periodicità, di continuità e di progressione. In un esiguo numero di casi notasi aumento numerico delle pulsazioni a carattere di solito affatto transitorio, nel maggior numero si ha diminuzione che può presentare carattere periodico, continuativo e progressivo. Talora si ha arresto della funzione cardiaca completo ma non definitivo trattandosi solo di sospensione di funzione, non di morte del cuore, che presenta caratteri di perio-

dicità e di costanza. L' arresto del cuore non è uniforme in tutti i suoi segmenti persistendo talora, quando è già completo nei ventricoli uno stato di fibrillazione auricolare, ed ha il carattere costante che avviene in sistole;

Che in identiche condizioni di esperimento alle sopra accennate, è anche dimostrabile un'azione sulla altezza delle escursioni sistodiastoliche delle grafiche, che è anche più evidente e costante di quella sul numero delle pulsazioni. Questa si esplica con una diminuzione di altezza (quasi costante — di vario grado intensità e durata — in rapporto con l'azione sul numero e con l' arresto del cuore — talora con caratteri di stabilità, di costanza e di progressione — talora di continuità e non di progressione, talora di alternanza con periodi di stabilizzazione ed anche di aumento di altezza), con un aumento di altezza della grafica (più raro — precoce o tardivo — senza carattere di stabilità e di costanza — talora con carattere di alternanza a fasi di diminuzione), con l' alternarsi dei due fatti, col succedersi di periodi di stato a fasi di aumento o di diminuzione, con caratteri quindi di temporaneità, di periodicità, di continuità o di discontinuità;

Che in riguardo al numero delle pulsazioni come alla altezza delle escursioni sistodiastoliche da un esame esame comparativo non si ricava alcun elemento che permetta di riferire le variazioni e la intensità delle variazioni al quantitativo di sangue aggiunto al liquido di Ringer Locke ed al tempo decorso dalla splenectomia e dalla legatura del coledoco;

Che è anche dimostrabile un' azione sul tono che può essere costante periodica o progressiva o variare per intensità e durata;

Che anche il sangue di coniglio con semplice legatura del coledoco, indipendentemente dal tempo decorso dalla allacciatura, dimostra un' azione sul cuore isolato che si esplica con un aumento e nel maggior numero di casi con una diminuzione del numero della pulsazioni, con l' arresto talora completo ma transitorio o periodico del cuore in sistole, sull' altezza (che in quasi tutti i casi diminuisce sensibilmente con caratteri vari per intensità e durata, ma ordinariamente con carattere continuativo non progressivo) e sul tono che talora è evidentemente più elevato;

Che è dimostrata un' azione diretta sul cuore isolato facendo circolare liquido ascitico di cavia e di coniglio, indipendentemente dalla quantità di liquido adoperato. Questa azione si manifesta quasi sempre su una diminuzione di numero, di vario grado intensità e durata, sulla diminuzione di altezza delle escursioni sistodiastoliche, sulla elevazione del tono (periodica-continua-progressiva) molto più evidente che non nelle esperienze fatte col siero di sangue, sull' arresto del cuore, non permanente, ma transitorio periodico;

Che in quasi tutti i casi la bile di coniglio e cavia splenectimizzati o non con nllacciatura del coledoco dimostra un' azione sul numero delle pulsazioni, sull' altezza (con carattere atternante, o costante e periodico, ovvero progressivo) sull' arresto del cuore, temporaneo e periodico, e sul tono;

Che infine riassumendo in unica considerazione conclusiva i risultati accennati, nel siero di animali con coledoco legato (splenectomizzati e non splenectomizzati) e nel liquido ascitico, indipendentemente dal grado e dalla durata dell' ittero, sono presenti delle sostanze che in vario grado con diversa intensità e durata possono esercitare una evidente azione sul cuore isolato di mammifero, sul numero delle escursioni, sull' altezza delle pulsazioni, sul tono e sul ritmo del cuore.

Di una forma convulsiva della encefalite letargica nei neonati

(In collaborazione col prof. A. Cesaris Demel. Processi verbali della Società Toscana di Scienze Naturali. Gennaio 1920).

In questo lavoro, che in ordine cronologico è tra i primissimi sulla cosi detta encefalite letargica, si richiama l' attenzione su di una particolare forma osservata nei neonati certamente in rapporto con una diversa localizzazione ovvero estensione delle lesioni a carattere prevalentemente infiammatorio e con ogni probabilità con le condizioni di sviluppo del sistema nervoso nei primissimi giorni della vita.

L'A. dalla osservazione clinica di alcuni casi decorsi nella Clinica Ostetrica di Pisa associata ad altre contemporanee con sintomatologia nervosa multiforme e complessa, e precedenti seguite anche in Zona di Guerra (ma non potute controllare al tavolo ana-

tomico) fu indotto a pensare ed a concludere che la così detta encefalite letargica potesse decorrere con altri sintomi che non fossero quelli che caratterizzano la ben definita forma letargica, in un periodo di tempo in cui questo non era ancora noto. E la necroscopia dimostrò esatto il presupposto diagnostico e successive osservazioni di numerosi altri A. misero in luce l' esistenza di sindromi svariatissime delle quali la più importante per gravità ed esiti è quella del parkinsonismo da encefalite epidemica, dove a lato dei reliquati flogistici furono dimostrati fatti parenchimali degenerativi e gliali reattivi nel locus niger oltre che in diverse altre zone ben definite in vari territori del cervello e del cervelletto.

L' interesse principale dl questo studio è riassunto nella proposizione conclusiva che si riferisce a queste constatazioni fatte sul finire del 1919 nella quale gli A. affermano che la encefalite letargica (che più propriamehte dovremmo ora definire « encefalite polisintomatica a tipo epidemico ») non è una malattia reperibile esclusivamente negli adulti, ma si può trovare anche nei neonati, nei primissimi giorni della nascita, nei neonati nei quali per una diversa e più diffusa localizzazione delle lesioni cerebrali a tipo prevalentemente infiammatorio, si ha una sindrome a tipo convulsivo e non letargico.

22

Ipercolesterinemia e colelitiasi. Osservazioni critiche e risultati sperimentali sulla patogenesi della colelitiasi.

(In collaborazione col prof. Torri. Pathologica n. 287 1920).

In questo lavoro vengono discussi i risultati di alcune ricerche sperimentali comunicati al Congresso di Patologia tenuto in Pisa nel 1913 sulla base delle risultanze di altre numerose ricerche fatte sul contenuto colesterinico del sangue in rapporto alla splenectomia e prendendo in esame alcune delle ipotesi più comunemente accettate sulla patogenesi della litiasi biliare. In quel Congresso furono presentati parecchi esemplari di calcoli, a struttura chimica e morfologica ben definita, ottenuti sperimentalmente in conigli splenectomizzati ai quali si era legato il coledoco, indipendentemente da qualsiasi flogosi bacterica e da variazioni sensibili della reazione della bile: reperto che non fu interpretato come una semplice, se

pure interessante, curiosità sperimentale ma indusse a fissare l' ipotesi di un possibile legame patogenetico anche per una serie di considerazioni fisiopatologiche le quali dimostrano strette correlazioni funzionali tra milza e fegato e per la conoscenza di lesioni epatiche di origine splenica e viceversa oramai dimostrate in maniera indubbia dalla clinica, dall' anatomia patologica e dall' esperimento. Ipotesi che a sua volta apriva il campo a numerose indagini intese a definire se la splenectomia modifichi la biligenesi o per un aumento locale del contenuto colesterinico della bile o per una diminuzione del solvente della colesterina o per un aumento del quantitativo colesterinico nel sangue circolante, analogamente a quanto si può verificare in alcuni stati morbosi e fisiologicamente nella gravidanza. E ciò o per modificazioni circolatorie o strutturali del fegato conseguenti alla soppressione del circolo splenico, o per correlazîoni funzionali ed anatomiche di altri organi consecutive alla splenectomia o perchè venga a mancare una particolare secrezione della milza che inibisca o renda insufficente la formazione di acidi biliari solventi della colesterina, o comunque modifichi ed alteri i componenti della bile.

Premesse pertanto e ampiamente discusse le varie ipotesi affacciate, basate non solo sull' osservazione clinica ed anatomo patologica ma anche su di un notevole numero di ricerche sperimentali di notevole interesse ed importanza, ricordate le indagini sperimentali eseguite, vengono esposte in forma conclusiva le deduzioni che ne conseguono. Risulta da queste che i calcoli ottenuti in animali splenectomizzati nei quali siasi allacciato il coledoco non sono conseguenza di uno stato pleiocromico biliare, che le perturbazioni descritte della biligenesi in conseguenza della ablazione della milza possono non essere del tutto indifferenti nel determinismo di particolari condizioni di precipitazione di alcuni elemeuti contenuti in sospensione colloidale nella bile, specialmente in concorso di un altro fattore importante quale è la stasi biliare. Ed essendo risultato dalle ricerche eseguite che negli animali in cui si ottenne sperimentalmente la colelitiasi è dimostrabile un aumento oltre che della colesterina anche di un altro lipoide non per anco differenzîato che permane, si stabilizza e non si modifica anche se le vie di eliminazione siano pervie e ehe può variare

anche indipendentemente dalle variazioni quantitative della colesterina, per queste risultanze messe in correlazione con altri dati offerti dall' anatomia patologica si arriva alla conclusione che la patologia umana e l' indagine sperimentale comprovano indubbiamente l' influenza della milza sul ricambio dei lipoidi ed in particotare della colesterina.

Dalla constatazione di un aumento della colesterina nel deflusso biliare in malati ipercolesterinemici operati di fistola biliare e da numerosi altri dati desunti dall' esperimento e dall' osservazione clinica si ricava la deduzione che non solo un rapporto esiste ma che, come ad un aumento del contenuto colesterico biliare corrisponde, in ispecie quando siavi un impedimento alla eliminazione della bile, una quantità di colesterina superiore alla normale nel sangue, così pure ad un aumento di questa corrisponde, sia pure transitoriamente, una elevazione dell' indice colesterico biliare.

Infine si fa accenno ad altre ricerche collaterali compiute dall' A. sull' argomento ancora da completarsi e pereiò inedite dalle quali si ricava che in animali splenectomizzati, con legatura del coledoco ipercolesterinemici, tenuti con l' ordinario regime si possono osservare talora lesioni che si avvicinano a quelle sperimentalmente ottenute con l' iniezione di alte dosi, per lungo periodo di tempo protratte, di colesterina pura o con l' alimentazione a lungo prolungata di sostanze ricche in colesterina e che negli stati ipercolesterinemiei fisiologici o sperimentalmente prodotti si possono dimostrare modificazioni strutturali specialmente in alcune ghiandole a secrezione interna, ciò che in altri termini mette in luce la possibilità che il ricambio colesterinico sia legato a modificazioni citologiche funzionali o patologiche di queste ghiandole.

Da tutto quanto precede deriva la considerazione conclusiva che la calcolosi, ottenuta sperimentalmente in conigli splenectomizzati in cui si è allacciato il coledoco, all' infuori di qualsiasi flogosi bacterica, trova la sua spiegazione e dimostrazione nell' aumento colesterinico che consegue alla splenectomia ed alla legatura del coledoco, aumento cui corrisponde un maggior quantitativo di colesterina contenuta nella bile per ostacolata eliminazione. In tali condizioni verosimilmente anche lo stato fisico chimico della bile si modifica, e così pure le

condizioni di solubilità della colesterina si alterano e la colesterina può precipitare dando luogo a formazione di calcoli. Il fatto chc solo in alcuni casi si abbia la produzione di calcoli trova spiegazione con variazioni individuali di grado di ipercolesterinemia e con le variazioni del contenuto locale di colesterina, in rapporto alla ipercolesterinemia, e con le differenti modificazioni organiche per cui alla ipercolesterinemia possono o non conseguire modificazioni del fegato, delle surrenali, dell' aorta ecc.

E per le considerazioni esposte ed ampiamente discusse mentre viene a limitarsi il significato di una o più varietà bacteriche nella compagine del calcolo o nella bile, viene ad assegnarsi, in riguardo alla patogenesi, un maggior valore alle malattie infettive come cause determinanti di ipercolesterinemia e di insufficenza splenica.

Non solo, ma alla stessa guisa che l' ipercolesterinemia per sè stessa non viene considerata causa unica, determinante ed efficente per la produzione del calcolo, perchè altre securamente devono concorrere ed in ispecie la difficoltata eliminazione di colesterina, così, per prove dirette e collaterali, si ritiene che l' importanza della milza non sia diretta, nel senso che deva questo considerarsi come organo regolatore della colesterinogenesi, ma nel senso che venga a mancare una correlazione funzionale con altri organi, ciò che mette in luce l' ipotesi che lo squilibrio nel ricambio colesterinico non sia dovuto alla funzione di un organo, ma piuttosto alla interruzione di una catena, di un legame cui segue un perturbamento che può assumere carattere di stabilità.

Contributo allo studio ed alla conoscenza dell' emangioma cavernoso della vescica urinaria.

(Pathologica n. 296, 1921).

Dallo studio del caso e di altri occorsi alla osservazione di un materiale anatomico discretamente abbondante, l' A. è indotto ad occuparsi dell' emangioma cavernoso della vescica urinaria, alterazione certamente rara (tanto che alcuni trattati ed anche alcune monografie che esclusivamente parlano dei tu-

mori della vescica non ne fanno alcun cenno) sulla quale le nostre conoscenze sono tutt'ora scarse ed incerte. Dallo studio istologico diretto e comparativo con altri casi osservati e descritti, dal reperto che frequentemente i tumori della regione vescicale e delle cavità nasali dimostrano carattere teleangiectasico e sono facilmente sanguinanti, anche se benigni, per la esilità delle pareti, per il facile sfiancamento di queste e per le molteplici cause che possono concorrere comunque ad irritarli, deduce che la frequenza di ricca vascolarizzazione in questi tumori trovi addatta spiegazione nella conoscenza della ricca vascolarizzazione fisiologica di queste regioni, per la esistenza di plessi venosi cospicui anatomicamente bene individualizzati, per la vicinanza di tessuti a carattere cavernoso, erettili. E fors'anco la presenza di abbondanti vasi in questi tumori potrebbe ripetere la sua origine dal fatto che il connettivo di sostegno del tumore provenendo, per così dire, da un connettivo embriologicamente angioplastico, questo (conservando e mantenendo o riacquistando attitudini embrionali) irritato da qualunque stimolo oncogenetico, dia luogo a produzione di nuovi ed abbondanti vasi.

Troverebbe così analogamente spiegazione la frequenza, anche all'infuori delle congenite teleangiectasie fissurali, di tumori teleangiectasici non congèniti in determinate sedi piuttosto che in altre, lo sviluppo di angiomi anche in seguito a cause traumatiche in alcune regioni dove non esistevano, e l'accrescimento in seguito a traumi, come di frequente viene deposto dai singoli malati. Secondo questo concetto anche indipendentemente dalla ricca vascolarizzazione dei tessuti in determinate regioni, il carattere angiomatoso o teleangeitasico di alcuni tumori deriverebbe dall'attività angioformativa, angioplastica del connettivo per il suo carattere embriogenetico. Concetto che mentre non esclude la possibilità di angiomi congeniti o da germi vasali indipendenti (ed esclusi da ogni connessione normale con i vasi della regione) per una qualsiasi causa abnorme proliferanti, si accorda anche sensibilmente con la dottrina di Virchow sulla patogenesi dell'angioma soltanto che mentre Virchow pensa ad un tessuto di granulazione che dovrebbe costituire la matrice dei nuovi vasi, secondo il concetto ora esposto i nuovi vasi verrebbero a formarsi da un connettivo in cui

sia conservata la embrionale attitudine angioplastica. Questa ipotesi non escluderebbe poi affatto la dottrina di Cornil e Ranvier secondo cui i vasi che costituiscono l'angioma dovrebbero essere di nuova formazione ed avrebbe conferma in altre osservazioni offerte dalla patologia generale e dalla anatomia patologica.

Da ultimo l'A. richiamati alcuni dati che possono indirizzare utilmente il giudizio diagnostico, ricordato che la diagnosi differenziale tra emangioma caveruoso, nel senso di vero tumore, e neoformazione vascolare iperplastica nel senso di varice per iperplasia ed ipertrofia di vasi preformati non sempre è possibile anche per il fatto che l'esame istologico non permette spesso di mettere in evidenza i particolari caratteri che contraddisguono una neoformazione di vasi o la indipendenza dal territorio vascolare della regione ed anche perchè, secondo alcuni Autori, il limite tra i due processi morbosi non sarebbe netto, mette in evidenza per il primo un fatto non privo di interesse (e non dal solo punto di vista dottrinaie) ed è che quasi sempre l'emangioma cavernoso della vescica trovasi nel tessuto muscolare. Ora se si ponga mente alla grande frequenza con cui gli emangiomi cavernosi si trovano in tessuti muscolari (labbro, guancie, lingua, muscoli scheletrici) non si può non pensare alla possibilità di una correlazione oncogenetica, con ogni probabilità legata all'embriogenesi ed all'organogenesi, tra il tessuto muscolare ed il tessuto cavernomatoso. Dal complesso delle fatte ricerche l'A. conclude che tra i tumori rari della vescica deve essere preso in considerazione l'emangioma cavernoso, che può definirsi come un tumore erettile, resultante di molteplici cavità o lacune, interesecantisi e comunicanti, piene di sangue e rivestite, spesso, da un endotelio, circondato da una capsula connettivo elastica, il quale presenta caratteri di sviluppo e di accrescimento autonomi dai vasi preformati e funzionanti della regione, e ripete, probabilmente, la sua orida un connettivo per qualità embriogenetiche ed organogenetiche angioplastico.

Ittero, Calcolosi. Colesterinemia. Osservazioni cliniche e considerazioni critiche.

(In collaborazione col prof. Torri. Annali delle Università toscane vol. VII 1922).

Non facile riesce di riassumere queste indagini svoltesi parallelamente ad altre, di cui si è fatto cenno, intese a meglio determinare se non il meccanismo patogenetico della litiasi biliare in ogni e qualunque caso, il significato della ipercolesterinemia sperimentalmente prodotta, a ricercare eventuali variazioni del contenuto colesterinico e del complesso lipocolesterico nel sangue degli animali da esperimento in rapporto alla splenectomia ed alla legatura del coledoco, a vedere infine se altre cause all' infuori della bacterica possano invocarsi nel determinismo della calcolosi, secondo un piano di ricerca al quale direttamente si inseriscono, suggerito dall'A. Queste ricerche, intraprese e condotte a termine già prima dello scoppio delle ostilità, dovettero essere interrotte per un lunghissimo periodo, mentre avrebbero dovuto essere estese ad un maggior numero ed ulteriormente controllate per maggior conferma e più sicura interpretazione dei risultati ottenuti. Ma se ciò non fu possibile per ragioni contingenti, non per questo è minore l' interesse e l' importanza di dette indagini che nel frattempo ebbero conferma da molteplici altre fatte su di un materlale clinico molto più vario e ricco di quello occorso alla nostra osservazione. Non solo, ma essendo ora in possesso di dati molto più numerosi e, quel che maggiormente importa debitamente controllati da osservatori diligenti, nei processi patologici e neile condizioni di esperimento le più diverse, le considerazioni relative di confronto e le deduzioni conelusive sono molto più sicure ed obbiettive. Infatti in questi ultimi auni si moltiplicarono le ricerche sul contenuto colesterinico del sangue non solo nelle più svariate malattie epatiche associate e non ad ittero, ma altresì nei più diversi processi morbosi di altri organi, nelle anemie della più differente origine, nelle affezioni del rene, acute e croniche, nell' alterazioni del sistema nervoso, negli stati eclamptici, nelle tubercolosi dei vari sistemi, acute e croniche, generalizzate e circoscritte, nella amiloidosi,

nelle infezioni, negli stati cachettici, marasmatici, conseguenti a neoplasmi dei vari organi, nell' arterosclerosi ecc. E si estesero oltre che ai vari liquidi ed umori dell' organismo sano e malato (bile, urine, edemi, versamenti pleurici, pericardici, ascitici, liquido cefalo rachidiano ecc.) ai diversi tessuti (polmone, ghiandole surrenali, fegato, pancreas, rene, prostata, testicolo, ovaia, corpo luteo, sistema nervoso ecc.) in particolari condizioni fisiologiche (puerperio, allattamento ecc.) e patologiche (diabete, gotta, uricemia ecc.) e sperimentalmente provocate (surrenectomia, splenectomia, tiroidectomia) cercando così di meglio individualizzare il meccanismo biochimico dell' aumento della colesterina nel sangue e di penetrare più addentro il complesso problema della colesterinogenesi, dell' origine endogena od esogena, del ricambio colesterinico nell' organismo normale o patologicamente alterato, della sua distruzione nel sangue e nei tessuti. E si completarono estendendo le determinazioni non alla sola colesterina pura ma a quella combinata e più particolarmente ai suoi eteri, cercando di stabilire se e quale importanza in condizioni normali, fisiologiche e fisiopatologiche potessero assumere alcuni organi quali commutatori chimici nella eterificazione della colesterina, trasformando la colesterina libera in eteri colesterinici o viceversa gli eteri colesterinici del siero in colesterina libera, di verificare l' esistenza o meno di un parallelismo tra resistenza globulare e colesterinemia, se all' introduzione di colesterina con gli alimenti o per via endovenosa corrisponda un aumento transitorio o permanente del contenuto colesterinico nel sangue, se infine il fegato, la milza o altri organi abbiano proprietà regolatrici della colesterina nel sangue.

Alla stregua di queste conoscenze l'A. si accinge a discutere i risultati ottenuti nei casi in esame, e premesse alcune considerazioni critiche sulla colesterinogenesi, sull' origine endogena ovvero esogena della colesterina, su la possibilità di regolazione, di distribuzione, di mobilizzazione da parte di alcuni organi, su la commutazione chimica degli eteri colesterinici del siero in colesterina libera o viceversa nonchè sui processi di eterificazione e di idrolisi della colesterina introdotta nell' organismo, sulla possibilità che in qualche particolare circostanza si verifichi una decolesterinizzazione degli organi e

dei tessuti meglio atti a fissare codesto lipoide, sulla distruzione infine della colesterina nel sangue e nei tessuti, arriva, dopo di aver accennato entro quali limiti sia possibile di parlare di ipercolesterinemia e di ipocolesterinemia alle seguenti conclusioni: che nella quasi generalità dei casi osservati all' ittero si accompagna un sensibile aumento della colesterina contenuta nel sangue, che non è dimostrabile che questo sia indice assoluto della gravità dell' ittero (ciò che conferma quanto già altri A., fra i quali sono da ricordarsi Chauffard, Grigaut, Signorelli, Fasiani avevano osservato e si accorda con altre ricerche e risultati ottenuti dall' A. sull'azione della bile sul cuore isolato di mammifero), che l' ipercolesterinemia può essere indipendente dalla colemia e dalla bilirubinemia, e che non sempre è conseguente ad un ostacolo meccanico alla eliminazione, e quindi a ritenzione ed a riassorbimento (ciò che risulta a piena conferma di altre ricerche sperimentali compiute da Sotti e Torri precedentemente).

Risulta inoltre dal complesso delle compiute ricerche che che la colecistectomia non sembra modificare l' indice colesterinemico, constatazione importante dal punto di vista del significato fisiopatologico poichè dimostra che l' aumento della colesterina nel sangue non è in rapporto, in questi casi, con la colesterina biliare, e forse anche dal punto di vista diagnostico, perchè mette in evidenza il fatto che, mentre in altre malattie epatiche, con vero e proprio ittero da ritenzione, si abbassa l' indice colesterinemico col diminuire delle manifestazioni itteriche, nella colelitiasi l' ipercolesterinemia può rimanere inalterata anche quando queste sieno del tutto scomparse. Dalla precedente conclusione e dalle conseguenze che ne derivano viene messa in luce la possibilità che a lato di una ipercolesterinemia da ritenzione, transitoria, legata prevalentemente ad ostacolo del deflusso biliare, ed in parte forse ad alterazioni della secrezione degli elementi epatici, si possa avere una ipercolesterinemia da ritenzione, più stabile, per alterazioni fisicochimiche delle cellule epatiche e del lipoide colesterico.

Di più le ricerehe eseguite dimostrano che come non esiste un rapporto costante tra la intensità e la gravità dell' ittero e l' ipercolesterinemia, così non è dimostrabile un rap-

porto tra l' ipercolesterinemia e la durata dell' ittero, la intensità e la frequenza delle crisi dolorose, accompagnate o non da itterizia, nè l' esistenza di un differente indice colesterinemico nei casi di calcolosi pura in confronto a quelli in cui esisteva un processo di colecistite.

E dimostrano in definitiva che l' ipercolesterinemia osservata in casi clinici di calcolosi ha caratteristiche che la differenziano da quelle generalmente interpretate da ritenzione, così che si deve pensare o ad una più attiva sintesi da parte di tessuti ed organi, per funzioni o correlazioni funzionali di organi, patologicamente modificate (ciò che coincide con i risultamenti delle accennate esperienze) ovvero ad una particolare forma di ritenzione che ripete la sua origine da alterazioni fisicochimiche delle cellule epatiche o della colesterina, ciò che pure non contrasta con le precedenti ricerche.

25

Contributo allo studio ed alla conoscenza degli ematonoduli cardiaci.

(Pathologica n. 366 e 367 1924).

Un singolare reperto per sede di localizzazione rarissimo e per alcune particolari modalità interessante offre all' A. l' occasione di occuparsi degli ematonoduli cardiaci, traendo le proprie conclusioni oltre che dallo studio del caso e da quello di numerose altre osservazioni raccolte in un lungo periodo di tempo al tavolo anatomico, da un accurato esame dei casi precedentemente descritti. L' argomento non presenta particolare interesse istologico o clinico ma piuttosto patogenetico: il fatto che si presentano con tanta frequenza e quasi soltanto in un determinato periodo della vita e che scompaiono, di norma, poco tempo dopo la nascita, fa pensare che la loro produzione sia esclusicamente legata allo sviluppo del cuore in questo periodo. Venendo a discutere le diverse interpretazioni patogenetiche esclusa l' ipotesi che devano considerasi come ematomi valvolari, cisti ematiche ecc. che non trova conferma nell' esame istologico nè appoggio dalle nostre conoscenze anatomiche sulla vascolarizzazione dell' endocardio valvolare, dimostra che anche

l'ipotesi vascolare per cui dovrebbero interpretarsi come teleangettasie che si trasformerebbero in cisti ematiche quando sia completata l'obliterazione dei vasi afferenti ed efferenti non trova conferma nell'esame istologico, nel fatto che si trovano talora in località dove anche nel periodo embrionale non esistono vasi e nella constatazione che col metodo delle iniezioni non si riesce a dimostrarne l'interdipendenza con un sistema vascolare vero e proprio: inoltre non si comprende, anche volendone ammettere l'esistenza, come degli esilissimi capillari, che con difficoltà si mettono in evidenza anche con i più accurati metodi di iniezione possano subire un così cospicuo grado di ectasia, come manchi costantemente ogni traccia dei vasi scomparsi e perchè infine proprio nel cuore, in località, dove di norma o non ci sono vasi o sono esilissimi, si abbia un processo di ectasia vascolare che conduce alla formazione di vere cisti ematiche, in un periodo contemporaneo alla definitiva e completa scomparsa dei vasi. Nè maggior fondamento offre l'ipotesi che abbia a trattarsi di formazioni angiomatose o cavernomatose la quale se trova appoggio nelle risultanze dell'esame istologico, in quanto che sono dimostrabili lacune endoteliali di aspetto angiomatoso, contenenti sangue, non trova conferma nella grandissima frequenza e nel fatto che dispariscono quasi sempre in un determinato periodo ciò che esclude il carattere di autonomia e di indipendenza di sviluppo proprio della forma blastomatosa: questa ipotesi va quindi limitata ad un troppo ristretto numero di casi per essere accolta.

Si arriva pertanto alla conclusione che mentre il criterio istologico e morfologicico non permettono sicure conclusioni circa il meccanismo di produzione degli ematonoduli, alla stregua dell'esame istologico questi devono considerarsi come lacune endoteliali, al disotto dall'endocardio, riempite di sangue, comunicanti, dato il buono stato di conservazione di questo, con le cavità cardiache o col sistema vascolare intrinseco del cuore, anche se non riesciamo a mettere in evidenza delle comunicazioni. E nei riguardi del meccanismo di produzione l'A. è indotto da molteplici considerazioni di carattere embriogenetico ad ammettere che non si tratta di processo morboso ma di processo fisiologico evolutivo ed involutivo dell'endocardio che si svolge in un determinato periodo della vita: devesi ammet-

tere l'origine congenita, dato il periodo della vita in cui si osservano, anche se con maggiore frequenza furono descritti nei primi quindici giorni e nel primo mese. La maggior frequenza in alcuni punti dell'endocardio è strettamente legata alle condizioni dell'endocardio che durante la vita embrionale presenta una maggiore succulenza e lassezza (forse in rapporto con le successive necessità dello sviluppo per estendersi in superfice, per aumentare di spessore e per seguire le variazioni di volume del cuore) ed un particolare aspetto lacunare che rende con ogni probabilità più facile la penetrazione e la permanenza del sangue nelle lacune endoteliali dalle cavità cardiache o dai seni di Valsalva. La maggior frequenza nei primi quindici giorni di vita si spiega col fatto che in questo periodo viene a soccombenza la maggior parte dei feti non completamente a termine nei quali permangono più a lungo quelle particolari condizioni di sviluppo dell'endocardio che permettono la formazione degli ematonoduli.

Circa la varietà di sede e di distribuzione sono da tenersi sempre presenti le variazioni individuali dello sviluppo cardiaco, che anche nell'embrione sono molto frequenti. La scomparsa degli ematonoduli è connessa con le fasi successive dello sviluppo cardiaco ed è tanto più rapida, con ogni probabilità, quanto più completo è lo sviluppo.

La persistenza in taluni casi trova spiegazione nel ritardo o nell'arresto della fase involutiva dell'endocardio e nella pervietà delle vie di comunicazione con le cavità cardiache o con la circolazione intrinseca del cuore.

Infine l'A. dopo di avere ricordato che le ricerche anatomo comparative confermano queste vedute basate su di un complesso di numerose osservazioni e di dati morfologici, istologici, embriologici e statistici, conclude che la produzione degli ematododuli essendo connessa con lo sviluppo delle cavità cardiache (in certa qual maniera è l'espressione in un successivo periodo della primitiva circolazione lacunare del cuore) e così pure la loro disparizione, si può affermare che la loro esistenza è legata ad un particolare « stato embrioendocardico » di norma transitorio.

Sull' infarto necrobiotico ischemico della ipofisi.

26

(Archivio di Patologia e Clinica Medica 1924).

L' A. dallo studio di un caso di infarto necrobiotico ischemico della ghiandola ipofisaria osservato alla necroscopia di una donna morta per grave sepsi puerperale, si propone, alla stregua dei risultati dell' esame istologico in relazione con altri casi da altri autori descritti, di illustrarne la patogenesi. Ricordato come scarse sieno le nostre conoscenze sulle alterazioni di circolo della ipofisi (per quanto non prive di importanza date le gravi e complesse sintomatologie che talora ne conseguono) ed in ispecie sull' infarto necrobiotico ischemico, richiamate le nozioni fondamentali sulla circolazione normale della ghiandola, riassunte brevemente le osservazioni anatomo istologiche sull' argomento, l'A. conclude che anche nell' ipofisi si può avere l' infarto necrobiot.co ischemico con gli stessi caratteri di una necrosi da coagulazione quali siamo soliti a ritrovare negli altri organi in conseguenza di alterazioni vascolari (embolie e trombosi) con gli stessi esiti quando la malattia che primitivamente ha dato luogo alla localizzazione ipofisaria (endocardite-sepsi) non abbia prodotto l' esito letale e quando siasi determinato un processo di riparazione in prossimità delle aree necrotiche, talora con sindromi di notevole importanza ed interesse che attestano un grave deficit ipofisario a carattere permanente e progressivo.

Dallo studio comparativo del caso in esame con altri descritti l'A. mette in evidenza come nel vero infarto necrobiotico ischemico corrispondano sempre alla zona necrotica lesioni vascolari sufficentemente estese ed efficenti, ciò ehe permette una netta differenziazione con le aree di necrosi di natura tosso-infettiva in rapporto con processi infiammatori semplici o specifici. Dalla constatazione che con maggiore frequenza questa lesione si trova nel lobo ghiandolare in confronto della neuroipofisi deduce che ciò possa essere conseguenza sia della differente distribuzione vascolare nei due diversi segmenti della ghiandola, sia della diversità di struttura dei due lobi nel senso che gli elementi altamente differenziati

del primo abbiano a risentire più prontamente e più gravemente in paragone a quelli del secondo, dove prevale una struttura meno compatta e fibrillare per la prcsenza di fibre nervose. E dalla dimostrazione che focolai di necrosi ischemica con gli stessi caratteri sono reperibili anche nella neuroipofisi ricava la conseguenza che anche il ramuscolo che si stacca dalla carotide interna per distribuirsi al peduncolo ed al lobo posteriore sia da cousiderarsi a distribuzione terminale, a meno che non si voglia ammettere per questi rari casi una anomalia di prima formazione per cui, mancando la possibilità di compensi, segua il disturbo di nutrizione e la necrosi.

L' A. infine accennato alla gravità del processo morboso, alle conseguenze ed agli esiti, mette in luce un fatto, sul quale in precedenza non fu richiamata l' attenzione, che cioè in un notevole numero di casi il reperto di infarti necrobiotici ischemici della ipofisi si ebbe nel puerperio e decorso di sepsi puerperali, e ne illustra la importanza ricordando le ben note modificazioni macroscopiche ed istologiche della ghiandola nello stato gravidico e nelle infezioni. Dal complesso di queste ricerche l'A. è indotto ad ammettere un rapporto tra lo stato gravidico dell' ipofisi e la produzione dell' infarto necrobiotico ischemico nel senso che questo non sarebbe tanto legato alle modificazioni cellulari della ghiandola in relazione al processo infettivo, nè solo alla occlusione dei vasi nutrizi che si distribuiscono al lobo anteriore e neppure alle modificazioni cellulari gravidiche delle ipofisi, ma in prevalenza, ed in concorso di altri fattori, alle alterazioni di circolo della ghiandola ipofisaria gravidica, con l' ischemia per così dire fisiologica che consegue all'aumento di volume della ghiandola ed alla iperplasia degli elementi che si fa risentire probabilmente non solo sui vasi nutrizi ma forse in prevalenza sui rami collaterali. A questa conclusione principale secondo la quale l' infarto necrobiotico ischemico si forma soltanto quando i vasi nutrizi dell' organo sieno occlusi e faccia difetto il circolo collaterale per un deficit relativo al maggior volume della ghiandola ed alla compressione delle voluminose cellule gravidiche sui rami collaterali, segue come conclusione subordinata che gli stessi effetti si raggiungono se i vasi collaterali sieno insufficenti al compenso o per difetto di prima formazione o perchè alla loro volta occlusi.

Infine l'A. ricordato come la notevole rarità del reperto e la relativa frequenza in determinate particolari contingenze si spiega col fatto dimostrato che può prodursi soltanto col concorso di molteplici cause, viene alla conclusione che la rapipidità con cui si forma e la estensione che può assumere è in funzione della importanza del vaso o dei vasi occlusi, del grado di deficit del circolo collaterale, della labilità degli elementi in rapporto allo stato gravidico ed alle modificazioni, prodotte dal processo infettivo, delle cellule ipofisarie, della ischemia dell' organo, dell' anemia *post partum* e di eventuali embolie e localizzazioni micotiche.